

1021.43730X00

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant(s): Katsumi OUCHI, et al

Serial No.:

Filed: March 31, 2004

Title: BLOOD SUGAR LEVEL MEASURING APPARATUS

Group:

LETTER CLAIMING RIGHT OF PRIORITY

Mail Stop Patent Application
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

March 31, 2004

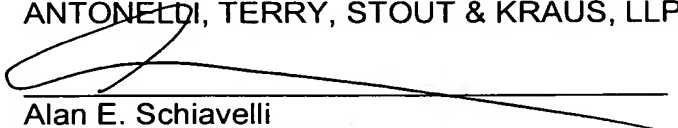
Sir:

Under the provisions of 35 USC 119 and 37 CFR 1.55, the applicant(s) hereby claim(s) the right of priority based on Japanese Patent Application No.(s) 2004-052072 filed February 26, 2004.

A certified copy of said Japanese Application is attached.

Respectfully submitted,

ANTONELLI, TERRY, STOUT & KRAUS, LLP



Alan E. Schiavelli
Registration No. 32,087

AES/nac
Attachment
(703) 312-6600

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 4 年 2 月 2 6 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 4 - 0 5 2 0 7 2
Application Number:

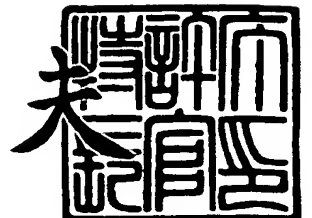
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 4 - 0 5 2 0 7 2]

出 願 人 株式会社日立製作所
Applicant(s):

2 0 0 4 年 3 月 1 1 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 0 1 9 4 6 2

【書類名】 特許願
【整理番号】 H400116
【提出日】 平成16年 2月26日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61B 10/00
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都千代田区神田駿河台四丁目 6 番地 株式会社 日立製作所
 パーソナル・ヘルスケアベンチャーカンパニー内
 【氏名】 大内 勝美
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都千代田区神田駿河台四丁目 6 番地 株式会社 日立製作所
 パーソナル・ヘルスケアベンチャーカンパニー内
 【氏名】 三巻 弘
【発明者】
 【住所又は居所】 ドイツ連邦共和国 シュバルツ 5 8 2 3 9 コンラド・ズース
 ・ストラーセ 6
 【氏名】 チョウ, オクーキョング
【発明者】
 【住所又は居所】 ドイツ連邦共和国 シュバルツ 5 8 2 3 9 コンラド・ズース
 ・ストラーセ 6
 【氏名】 キム, ヨンーオク
【特許出願人】
 【識別番号】 000005108
 【氏名又は名称】 株式会社 日立製作所
【代理人】
 【識別番号】 100091096
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 平木 祐輔
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 015244
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

体表面に由来する複数の温度を測定し、前記体表面からの熱放散に関する対流伝熱量と輻射伝熱量との算出に用いる情報を得る熱量測定部と、

血中酸素量に関する情報を得る酸素量測定部と、

前記複数の温度及び前記血中酸素量に各々対応するパラメータと血糖値との関係を記憶した記憶部と、

前記熱量測定部及び前記酸素量測定部から入力される複数の測定値を前記パラメータへ各々変換し、前記パラメータを前記記憶部に記憶した前記関係に適用して血糖値を演算する演算部と、

前記演算部によって算出された血糖値を表示する表示部と、

警告制御部とを備え、

前記酸素量測定部は、血流量に関する情報を得る血流量測定部と、血中のヘモグロビン濃度、ヘモグロビン酸素飽和度を得る光学測定部とを有し、

前記血流量測定部は、体表面接触部と、前記体表面接触部に隣接して設けられた隣接温度検出器と、前記体表面接触部から離れた位置の濃度を検出する間接温度検出器と、前記体表面接触部と前記間接温度検出器とをつなげる熱伝導部材を有し、

前記警告制御部は、前記演算部で演算された血糖値が警告血糖値より大きいとき前記表示部に警告を表示することを特徴とする血糖値測定装置。

【請求項 2】

請求項 1 記載の血糖値測定装置において、前記警告値として食前の血糖値に対する警告値と食後の血糖値に対する警告値とを有することを特徴とする血糖値測定装置。

【請求項 3】

請求項 2 記載の血糖値測定装置において、前記警告値は固定値であることを特徴とする血糖値測定装置。

【請求項 4】

請求項 2 記載の血糖値測定装置において、前記警告値は可変であることを特徴とする血糖値測定装置。

【請求項 5】

環境温度を測定する環境温度測定器と、

体表面が接触する体表面接触部と、

前記体表面からの輻射熱を測定する輻射熱検出器と、

前記体表面接触部に接して設けられる熱伝導部材と、

前記体表面接触部に隣接して設けられた隣接温度検出器と、

前記熱伝導部材に隣接しかつ前記体表面接触部から離れた位置に設けられ、前記体表面接触部から離れた位置の温度を検出する間接温度検出器と、

前記体表面接触部に向けて少なくとも 2 つの異なる波長の光を照射する光源と、

前記光が前記体表面で反射されて生じる反射光を検出する光検出器と、

前記隣接温度検出器、前記間接温度検出器、前記環境温度測定器、前記輻射熱検出器及び前記光検出器各々の出力を各々パラメータに変換する変換部と、前記パラメータと血糖値との関係を予め記憶し、前記パラメータを前記関係に適用して血糖値を算出する処理部とを有する演算部と、

前記演算部から出力される血糖値を表示する表示部と、

警告制御部とを備え、

前記警告制御部は、前記演算部で演算された血糖値が警告血糖値より大きいとき前記表示部に警告を表示することを特徴とする血糖値測定装置。

【請求項 6】

請求項 5 記載の血糖値測定装置において、前記警告値として食前の血糖値に対する警告値と食後の血糖値に対する警告値とを有することを特徴とする血糖値測定装置。

【請求項 7】

請求項 5 記載の血糖値測定装置において、前記警告値は固定であることを特徴とする血糖値測定装置。

【請求項 8】

請求項 5 記載の血糖値測定装置において、前記警告値は可変であることを特徴とする血糖値測定装置。

【請求項 9】

環境温度を測定する環境温度測定器と、
体表面が接触する体表面接触部と、
前記体表面からの輻射熱を測定する輻射熱検出器と、
前記体表面接触部に接して設けられる熱伝導部材と、
前記体表面接触部に隣接して設けられた隣接温度検出器と、
前記熱伝導部材に隣接しかつ前記体表面接触部から離れた位置に設けられ、前記体表面接触部から離れた位置の温度を検出する間接温度検出器と、
血中のヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度に関する情報を記憶した記憶部と、
前記隣接温度検出器、前記間接温度検出器、前記環境温度測定器、前記輻射熱検出器の出力を複数のパラメータに変換する変換部と、前記パラメータと血糖値との関係を予め記憶し、前記パラメータを前記関係に適用して血糖値を算出する処理部とを有する演算部と、
前記演算部から出力される血糖値を表示する表示部と、
警告制御部とを備え、
前記警告制御部は、前記演算部で演算された血糖値が警告血糖値より大きいとき前記表示部に警告を表示することを特徴とする血糖値測定装置。

【書類名】明細書

【発明の名称】血糖値測定装置

【技術分野】

【0001】

本発明は、採血せずに生体中のグルコース濃度を測定する無侵襲血糖値測定方法及び装置に関する。

【背景技術】

【0002】

Hilsonらは、糖尿病患者にグルコースを静脈注射すると、その後に顔面及び舌下温度が変化することを報告している（非特許文献1）。Scottらは、糖尿病患者と体温調節の問題を論じている（非特許文献2）。これらの研究知見に基づき、Choらは、採血を伴わずに、温度測定によって血中グルコース濃度を求める方法及び装置を提案している（特許文献1, 2）。

【0003】

また、採血を伴わないグルコース濃度の算出に関してはさらに様々な試みがなされている。例えば、測定部位へ3つの波長の近赤外光を照射して透過光強度を検出するとともに生体温度を検出し、吸光度の2次微分値の代表値を求め、予め定めた基準温度からの生体温度のずれに対応して上記代表値を補正し、補正された代表値に相当する血糖濃度を求める方法が提案されている（特許文献3）。また、測定部位において生体温度をモニタしながら加熱もしくは冷却を行い、温度が変化する瞬間に光照射に基づく減光度を測定して、減光度の温度依存性の原因となっているグルコース濃度を測定する装置が提供されている（特許文献4）。また、参照光と試料に照射した後の透過光との出力比をとり、出力比の対数と生体の温度との1次式からグルコース濃度を算出する装置が報告されている（特許文献5）。

【0004】

【非特許文献1】Diabete & Metabolisme, "Facial and sublingual temperature changes following intravenous glucose injection in diabetics" by R.M. Hilson and T.D.R. Hockaday, 1982, 8, 15-19

【非特許文献2】Can. J. Physiol. Pharmacol., "Diabetes mellitus and thermoregulation", by A.R. Scott, T. Bennett, I.A. MacDonald, 1987, 65, 1365-1376

【特許文献1】米国特許第5, 924, 996号公報

【特許文献2】米国特許第5, 795, 305号公報

【特許文献3】特開2000-258343号公報

【特許文献4】特開平10-33512号公報

【特許文献5】特開平10-108857号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

血液中のグルコース（血糖）は細胞内でグルコース酸化反応に使われ、生体の維持に必要なエネルギーを産生する。特に基礎代謝の状態においては、産生されたエネルギーの大部分は体温を維持するための熱エネルギーとなるのであるから、血中グルコース濃度と体温との間には何らかの関係があることは予想されるところではある。しかし、病気による発熱を考えれば明らかなように、体温は血中グルコース濃度以外の要因によっても変動する。従来、採血を伴わずに温度測定によって血中グルコース濃度を求める方法が提案されてはいたが、十分な精度を有するものとは言い難かった。

【0006】

本発明は、被験者の温度データをもとに採血を伴わずに高精度で血中グルコース濃度を求める方法及び装置を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

血糖は、血管系、特に毛細血管によって全身の細胞に供給されている。ヒトの体内には複雑な代謝経路が存在するが、グルコース酸化は、根源的には血糖と酸素が反応し、水と二酸化炭素とエネルギーを産生する反応である。ここでいう酸素とは血液から細胞へ供給される酸素であり、酸素供給量は血液中のヘモグロビン濃度と、ヘモグロビン酸素飽和度と、血流量によって決まる。一方、グルコース酸化によって体内で産生した熱は、対流、熱輻射、伝導等の形で体から奪われる。我々は、体温は体内でのグルコース燃焼によるエネルギー産生量、すなわち熱産生とこれら熱放散のバランスによって決まると考え、次のようなモデルを考えた。

- (1) 熱産生量と熱放散量とは同等視される。
- (2) 熱産生量は、血中グルコース濃度と酸素供給量の関数である。
- (3) 酸素供給量は、血中ヘモグロビン濃度と、血中ヘモグロビン酸素飽和度と、毛細血管内の血流量によって決まる。
- (4) 熱放散量は、主に熱対流と熱輻射とによって決まる。

【0008】

このモデルに従い、体表を熱測定し、同時に血液中の酸素濃度に関するパラメータ及び血流量に関するパラメータを測定し、これらの測定結果を用いて血糖値を高精度に求めることができることを見出し、本発明を完成した。一例として、上記パラメータを求めるための測定は、ヒトの体の一部、例えば指先を測定対象として行うことができる。対流と輻射に関するパラメータは指先を熱測定することにより求めることができる。血中ヘモグロビン濃度および血中ヘモグロビン酸素飽和度に関するパラメータは、血液中のヘモグロビンを分光学的に測定し、酸素と結合しているヘモグロビンと結合していないヘモグロビンの比率により求めることができる。なお、血中ヘモグロビン濃度及び血中ヘモグロビン酸素飽和度に関するパラメータに関しては、特に測定を行わず予め記憶した定数を用いても測定精度を大きく損なうことはない。血流量に関するパラメータは、皮膚からの熱移動量を測定することにより求めることができる。

【0009】

本発明による血糖値測定装置は、一例として、体表面に由来する複数の温度を測定し、体表面からの熱放散に関する対流伝熱量と輻射伝熱量との算出に用いる情報を得る熱量測定部と、血中酸素量に関する情報を得る酸素量測定部と、複数の温度及び血中酸素量に各々対応するパラメータと血糖値との関係を記憶した記憶部と、熱量測定部及び酸素量測定部から入力される複数の測定値を前記パラメータへ各々変換し、前記パラメータを記憶部に記憶した前記関係に適用して血糖値を演算する演算部と、演算部によって算出された血糖値を表示する表示部と、警告制御部とを備え、酸素量測定部は、血流量に関する情報を得る血流量測定部と、血中のヘモグロビン濃度、ヘモグロビン酸素飽和度を得る光学測定部とを有し、血流量測定部は、体表面接触部と、体表面接触部に隣接して設けられた隣接温度検出器と、体表面接触部から離れた位置の濃度を検出する間接温度検出器と、体表面接触部と間接温度検出器とをつなげる熱伝導部材を有し、警告制御部は、演算部で演算された血糖値が警告血糖値より大きいとき前記表示部に警告を表示する。

【0010】

本発明による血糖値測定装置の他の構成例では、環境温度を測定する環境温度測定器と、体表面が接触する体表面接触部と、体表面からの輻射熱を測定する輻射熱検出器と、体表面接触部に接して設けられる熱伝導部材と、体表面接触部に隣接して設けられた隣接温度検出器と、熱伝導部材に隣接しかつ体表面接触部から離れた位置に設けられ、体表面接触部から離れた位置の温度を検出する間接温度検出器と、体表面接触部に向けて少なくとも2つの異なる波長の光を照射する光源と、光が体表面で反射されて生じる反射光を検出する光検出器と、隣接温度検出器、間接温度検出器、環境温度測定器、輻射熱検出器及び光検出器各々の出力を各々パラメータに変換する変換部と、前記パラメータと血糖値との関係を予め記憶し、前記パラメータを前記関係に適用して血糖値を算出する処理部とを有する演算部と、演算部から出力される血糖値を表示する表示部と、警告制御部とを備え、警告制御部は、演算部で演算された血糖値が警告血糖値より大きいとき前記表示部に警告

を表示する。

【0011】

本発明による血糖値測定装置は、更に他の構成例として、環境温度を測定する環境温度測定器と、体表面が接触する体表面接触部と、体表面からの輻射熱を測定する輻射熱検出器と、体表面接触部に接して設けられる熱伝導部材と、体表面接触部に隣接して設けられた隣接温度検出器と、熱伝導部材に隣接しかつ体表面接触部から離れた位置に設けられ、体表面接触部から離れた位置の温度を検出する間接温度検出器と、血中のヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度に関する情報を記憶した記憶部と、隣接温度検出器、間接温度検出器、環境温度測定器、輻射熱検出器の出力を複数のパラメータに変換する変換部と、前記パラメータと血糖値との関係を予め記憶し、前記パラメータを前記関係に適用して血糖値を算出する処理部とを有する演算部と、演算部から出力される血糖値を表示する表示部と、警告制御部とを備え、警告制御部は、演算部で演算された血糖値が警告血糖値より大きいとき前記表示部に警告を表示する。

【0012】

本発明によると、無侵襲測定でありながら従来の侵襲法と変わらない精度で血糖値を求めることが可能になる。

【発明の効果】

【0013】

本発明によれば、高精度な無侵襲血糖値測定装置及び測定方法を提供できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

以下、図面を参照して本発明の実施の形態を説明する。

最初に、前記モデルの具体化について説明する。熱放散量について考えると、その主要な要因である対流熱伝達は、環境温度（室温）と体表温の間の温度差が関係し、他の主要な要因である輻射による熱放散量はシュテファン・ボルツマンの法則より体表温の4乗に比例する。従って、人体からの熱放散量には、室温と体表温が関係していることが分かる。一方、熱産生量に関係するもう一つの要因である酸素供給量は、ヘモグロビン濃度と、ヘモグロビン酸素飽和度と、血流量の積として表される。

【0015】

ここで、ヘモグロビン濃度は、酸素結合型ヘモグロビンと還元（脱酸素）型ヘモグロビンのモル吸光係数が等しくなる波長（等吸光波長）の吸光度より測定できる。ヘモグロビン酸素飽和度は、上記の等吸光波長の吸光度と、酸素結合型ヘモグロビンと還元（脱酸素）型ヘモグロビンのモル吸光係数の比が既知の最低限他の1波長の吸光度を測定し、連立方程式を解くことにより測定できる。すなわち、ヘモグロビン濃度と、ヘモグロビン酸素飽和度は、最低2波長の吸光度測定によって得ることができる。

【0016】

残るのは血液の流量である。血流量は種々の方法で測定することが可能であるが、その測定方法の一例について以下に説明する。

【0017】

図1は、ある程度の熱容量を有する固体ブロックを体表面に一定時間接触してから離れたときの、体表面からブロックへの熱移動を説明するモデル図である。ブロックの材質はプラスチック等の樹脂、例えば塩化ビニルとすることができる。ここでは、ブロックの体表面と接触した部分の温度 T_1 の時間変化と、ブロック上の体表面から離れた位置における温度 T_2 の時間変化に着目する。血流量は主に温度 T_2 （ブロック上の空間的に離れた点の温度）の時間変化を追跡することで推定することができる。以下に詳細を説明する。

【0018】

ブロックが体表面と接触する前には、ブロックの2点の温度 T_1 、 T_2 は室温 T_r に等しい。体表温 T_s が室温 T_r より高い場合、ブロックが体表面と接触すると、温度 T_1 は皮膚からの熱移動によって速やかに上昇し、体表面温度 T_s に近づく。一方、温度 T_2 は、ブロック内を伝導してきた熱がブロック表面から放熱されるため、 T_1 よりも減衰され

、かつ穏やかに上昇する。温度 T_1 、 T_2 の時間変化は、体表面からブロックへの熱移動量に依存する。体表面からブロックへの熱移動量は、皮膚下を流れる毛細血管中の血流量に依存する。毛細血管を熱交換器とみなせば、毛細血管から周囲の細胞組織への熱伝達係数は、血流量の関数として与えられる。従って、温度 T_1 、 T_2 の時間変化を追跡することによって、体表面からブロックへの熱移動量を測定すれば、毛細血管から細胞組織への熱伝達量を推定でき、これから血流量を推定することが出来る。従って、 T_1 、 T_2 の温度変化を時間的に追跡することによって、体表面からブロックへの熱移動量を測定すれば、毛細血管から細胞組織への熱伝達量を推定でき、これから血流量を推定することが出来る。

【0019】

図2は、ブロックにおける体表面と接触した部分の温度 T_1 、および体表面接触位置から離れたブロック上の位置の温度 T_2 の測定値の時間変化を示す図である。ブロックを体表面に接触させると T_1 測定値は速やかに立ち上がり、離すと緩やかに立ち下がる。

【0020】

図3には輻射温度検出器によって測定した温度 T_3 の測定値の時間変化を示す。温度 T_3 としては体表面からの輻射による温度を測定するので、他のセンサよりも温度変化に対して敏感に反応する。輻射熱は電磁波として伝播するものであるから、瞬時に温度変化を伝えることができるものである。そこで、例えば、後述する図7に示すように、輻射温度検出器を体表面からの輻射熱を検出するべくブロックと体表面接触位置の近傍に設定すれば、温度 T_3 の変化からブロックと体表面との接触開始時刻 t_{start} および接触終了時刻 t_{end} を検出することができる。例えば、図3に示すように温度しきい値を設定し、温度しきい値を超えたときを接触開始時刻 t_{start} 、温度しきい値から下がったときを接触終了時刻 t_{end} とする。温度しきい値は、例えば 32°C 等の温度に設定する。

【0021】

続いて、時刻 t_{start} と時刻 t_{end} の間の T_1 測定値をS字曲線、例えばロジスティック曲線で近似する。ロジスティック曲線は温度を T 、時刻を t として、下記の式で表される。

【0022】

【数1】

$$T = \frac{b}{1 + c \times \exp(-a \times t)} + d$$

【0023】

非線形最小二乗法により係数 a, b, c, d を求めることで測定値を近似することができる。求めた近似式に対して、 T を時刻 t_{start} から時刻 t_{end} で積分した値を S_1 とする。

【0024】

同様に、 T_2 測定値から積分値 S_2 を算出する。このとき、 $(S_1 - S_2)$ が小さいほど、指表面から T_2 の位置への熱移動量が大きいことを意味する。また、 $(S_1 - S_2)$ は指接触時間 t_{CONT} ($= t_{end} - t_{start}$) が長いほど大きくなる。そこで、 a_5 を比例係数として、 $a_5 / (t_{CONT} \times (S_1 - S_2))$ を血流量を示唆するパラメータ X_5 とする。

【0025】

以上の説明から、前記モデルによって血中グルコース濃度を求めるために必要な測定量は、室温（環境温度）、体表面温度、体表面に接触されるブロックの温度変化、体表面からの輻射による温度及び最低限2波長の吸光度であることが分かる。

【0026】

図4は、各種センサによる測定値と、それから導出されるパラメータとの関係を図示した説明図である。体表面と接触するブロックを用意し、その2箇所に設置した2個の温度センサによって2種類の温度 T_1 と T_2 の時間変化を測定する。別途、体表面の輻射温度 T_3 と室温 T_4 を測定する。また、ヘモグロビンの吸収に関係する少なくとも2種類の波長で吸光度 A_1 、 A_2 を測定する。温度 T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4 から血流量に関するパラメ

ータが得られる。温度 T_3 から輻射伝熱量に関するパラメータが得られ、温度 T_3 と温度 T_4 から対流伝熱量に関するパラメータが得られる。また吸光度 A_1 からヘモグロビン濃度に関するパラメータが得られ、吸光度 A_1 と A_2 からヘモグロビン酸素飽和度に関するパラメータが得られる。

【0027】

次に、本発明の原理に従って無侵襲血糖値測定を実現する具体的な装置構成について説明する。

【0028】

図5は、本発明による無侵襲血糖値測定装置の上面図である。この装置では、体表面として指先の腹の皮膚を使うが、他の体表面を使うことも可能である。

【0029】

装置上面には、操作部11、測定対象となる指が置かれる測定部12、測定結果の表示、装置の状態や測定値などを表示する表示部13が設けられている。操作部11には、装置の操作を行うための4個の押しボタン11a～11dが配置されている。測定部12にはカバー14が設けられ、カバー14を開けると（図はカバーを開けた状態を示す）、楕円型の周縁を持つ指置き部15がある。指置き部15の中には、輻射温度センサ部の開口端16と接触温度センサ部17と光学センサ部18がある。

【0030】

図6に装置の操作手順を示す。操作部のボタンを押し装置の電源を入れると、液晶表示器に「ウォーミングアップ」が表示され、装置内の電子回路がウォーミングアップされる。同時に、チェックプログラムが作動し、電子回路を自動的にチェックする。「ウォーミングアップ」が終了すると、液晶表示部にメニュー画面が表示される。図10にメニュー画面を示す。ここで、ボタン11d、ボタン11c、ボタン11aを押すと、それぞれ測定モード、履歴モード、設定モードに進む。

【0031】

ボタン11dが押されて測定モードに進むと、図11に示すように、液晶表示部に「時間区分を入力してください」と表示される。被験者はボタン11bまたは11cを押して、「朝食前」、「朝食後」、「昼食前」、「昼食後」、「夕食前」、「夕食後」、「就寝前」のいずれかを選択し、ボタン11dを押して選択した時間区分を確定する。その約30秒後、液晶表示部に「指を置いてください」と表示される。指置き部に指を置くと、液晶表示部にカウントダウンが表示される。カウントダウンが終了すると、液晶表示部に「指を離してください」と表示される。指置き部から指を離すと、液晶表示部に「データ処理中」が表示される。その後、液晶表示部に算出した血糖値が表示される。

【0032】

ここで、（1）算出血糖値が70mg/dlを下回っている場合、低血糖状態であることを被験者に警告するために、液晶表示器に警告文が表示され、同時にブザーが「ピッピッピッ」鳴る。また、（2）時間区分が食前、かつ、算出血糖値が126mg/dlを超えている場合、（3）時間区分が食後、かつ、算出した血糖値が200mg/dlを超えている場合、（4）時間区分が食前、かつ、算出血糖値が被験者により設定された食前警告値を超えている場合、（5）時間区分が食後、かつ、算出血糖値が被験者により設定された食後警告値を超えている場合、（6）時間区分が就寝前、かつ、算出血糖値が被験者により設定された就寝前警告値を超えている場合、にも同様に、液晶表示器に警告文が表示され、同時にブザーが鳴る。この後、表示された血糖値は、測定日時・時間区分とともにICカードに記憶される。表示された血糖値を読み取ったら、操作部のボタン11dを押すことでメニュー画面へと戻る。

【0033】

図12にソフトウェアにおける警告値設定部の動作フローを示す。図10に示すメニュー画面で被験者がボタン11aを押すと、ソフトウェアはICカードから前回設定された食前警告値、食後警告値、就寝前警告値を読み出しRAMに格納する。続いて、ソフトウェアは「食前警告値を入力してください」と液晶表示器に表示し、前回設定された食前警告

値を表示する。ここで、ボタン11cが押されると数値が増加し、ボタン11bが押されると数値が減少する。被験者はボタン11bとボタン11cにより食前警告値を調節した後、ボタン11dを押すことで食前警告値を確定し、続いて食後警告値の設定画面に進む。同様に、食後警告値、就寝前警告値の設定を行った後、ソフトウェアは確定した食前警告値、食後警告値、就寝前警告値をICカードへ書き込む。ICカードへの書き込みを終了すると、ソフトウェアはメニュー画面へ戻る。

【0034】

図13及び図14に、ソフトウェアにおける警告制御部の動作フローを示す。血糖値を算出した後に、ソフトウェアはICカードから食前血糖値、食前警告値、就寝前警告値を読み出し、RAMへ格納する。算出した血糖値が70mg/dl以下である場合には、ソフトウェアは表示済みの算出血糖値に隣接して、警告メッセージ「血糖値が70mg/dl以下です」を液晶表示器に表示し、ブザーのON/OFF制御を3回繰り返す。また、時間区分が食前、すなわち朝食前、昼食前、夕食前のいずれかで、かつ、算出血糖値が126mg/dl以上である場合は、ソフトウェアは表示済みの算出血糖値に隣接して、警告メッセージ「空腹時血糖値が126mg/dl以上です」を液晶表示器に表示し、ブザーのON/OFF制御を3回繰り返す。図15に、このときの液晶表示器の表示を示す。また、時間区分が食後、すなわち朝食後、昼食後、夕食後のいずれかで、かつ、算出血糖値が200mg/dl以上である場合は、ソフトウェアは表示済みの算出血糖値に隣接して、警告メッセージ「食後血糖値が200mg/dl以上です」を液晶表示器に表示し、ブザーのON/OFF制御を3回繰り返す。

【0035】

上記いずれの条件も満たさない場合、ソフトウェアは被験者が設定した警告値との比較を行う。まず、時間区分が食前、すなわち朝食前、昼食前、夕食前のいずれかで、かつ、算出血糖値が食前警告値以上である場合は、ソフトウェアは表示済みの算出血糖値に隣接して、警告メッセージ「空腹時血糖値がXXXmg/dl以上です」を液晶表示器に表示し、ブザーのON/OFF制御を3回繰り返す。XXXには食前警告値の数値が入る。また、時間区分が食後、すなわち朝食後、昼食後、夕食後のいずれかで、かつ、算出血糖値が食後警告値以上である場合は、ソフトウェアは表示済みの算出血糖値に隣接して、警告メッセージ「食後血糖値がYYYmg/dl以上です」を液晶表示器に表示し、ブザーのON/OFF制御を3回繰り返す。YYYには食後警告値の数値が入る。また、時間区分が就寝前で、かつ、算出血糖値が就寝前警告値以上である場合は、ソフトウェアは表示済みの算出血糖値に隣接して、警告メッセージ「就寝前血糖値がZZZmg/dl以上です」を液晶表示器に表示し、ブザーのON/OFF制御を3回繰り返す。ZZZには就寝前警告値の数値が入る。警告制御部を抜けるとソフトウェアはICカードに、測定日時、時間区分、血糖値データからなる測定データを書き込む。

【0036】

図16に、履歴表示部の動作フローを示す。図10に示すメニュー画面において被験者がボタン11cを押すと、ソフトウェアはICカードから、測定日時、時間区分、血糖値データからなる過去210回分の測定データを読み出しRAMへ格納する。その後、ソフトウェアは、図11に示すように液晶表示部にメッセージ「時間区分を入力してください」を表示する。被験者はボタン11bまたは11cを押して、「朝食前」、「朝食後」、「昼食前」、「昼食後」、「夕食前」、「夕食後」、「就寝前」のいずれかを選択し、ボタン11dを押して選択した時間区分を確定する。その後、ソフトウェアは選択された時間区分の最新の測定データを液晶表示器に表示し、続いて、被験者からのボタン11aまたは11bまたは11cの入力待ち状態となる。ボタン11cが押されるとソフトウェアは同じ時間区分の1回前の測定データを表示する。また、ボタン11bが押されるとソフトウェアは同じ時間区分の1回後の測定データを表示する。また、ボタン11aが押されるとメニュー画面へ戻る。図17に、液晶表示器に表示された履歴データの表示例を示す。被験者は、各時間区分の履歴データをインシュリン投与量や朝食、昼食、夕食の各食事をコントロールする目安として役立てることができる。

【0037】

図18に装置の機能ブロック図を示す。本装置はバッテリー41で駆動される。温度センサと光学センサで構成されるセンサ部48で測定した信号は各々の信号に対応して設置されるアナログ・デジタル変換器AD1～AD5へ入りデジタル信号へ変換される。マイクロプロセッサ55はソフトウェアを格納するROMを内蔵している。LED選択用LSI19は、マイクロプロセッサ55からの制御により、光学センサの光源である2個の発光ダイオードを時分割的に発光させる機能をもつ。マイクロプロセッサ55の周辺回路としては、アナログ・デジタル変換器AD1～AD5、液晶表示器13、LED選択用LSI19、RAM42、ICカード43、リアルタイムクロック45があり、これらは各バスライン44を介してマイクロプロセッサ55からアクセスされる。また、押しボタン11a～11dはそれぞれマイクロプロセッサ55と接続されている。さらに、ブザー56がマイクロプロセッサ55に接続され、マイクロプロセッサ55の制御によりブザー音をONまたはOFFにすることができる。

【0038】

図7は測定部の詳細を示す図であり、(a)は上面図、(b)はそのXX断面図、(c)はそのYY断面図である。

【0039】

最初に、本発明の無侵襲血糖値測定装置による温度測定について説明する。被検部（指の腹）が接触する部分には熱伝導率の高い材料、例えば金でできた薄いプレート21が配置され、そのプレート21に熱的に接続されたプレート21より熱伝導率の低い材料、例えばポリ塩化ビニルからなる棒状の熱伝導部材22が装置内部に伸びている。温度センサとしては、プレート21の温度を測定し、被検部に対して隣接的な温度検出器であるサーミスタ23と、プレート21から一定距離だけ離れた熱伝導部材の部分の温度を測定し、被検部に対して間接的な温度検出器であるサーミスタ24とが設けられている。指置き部15に置かれた被検部（指の腹）を見通せる装置内部の位置に赤外線レンズ25が配され、赤外線レンズ25の下方に赤外線透過窓26を介して焦電検出器27が配置されている。また、焦電検出器27に近接して別のサーミスタ28が設置されている。

【0040】

このように測定部の温度センサ部は4個の温度センサを有し、次の4種類の温度を測定する。

- (1) 指表面の温度（サーミスタ23）： T_1
- (2) 熱伝導部材の温度（サーミスタ24）： T_2
- (3) 指の輻射温度（焦電検出器27）： T_3
- (4) 室温（サーミスタ28）： T_4

【0041】

次に、光学センサ部18について説明する。光学センサ部は、酸素供給量を求めるために必要なヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度を測定するためのものである。ヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度を測定するには最低2波長での吸光度測定が必要であり、図7(c)は2個の光源33、34と1個の検出器35によって2波長測定を行うための構成例を示している。

【0042】

光学センサ部18には、2個の光ファイバー31、32の端部が位置する。光ファイバー31は光照射用の光ファイバーであり、光ファイバー32は受光用の光ファイバーである。図7(c)に示すように、光ファイバー31は支線となるファイバー31a、31bにつながり、それらの末端には2つの波長の発光ダイオード33、34が配されている。受光用光ファイバー32の末端には、フォトダイオード35が配されている。発光ダイオード33は波長810nmの光を出射し、発光ダイオード34は波長950nmの光を出射する。波長810nmは、酸素結合型ヘモグロビンと還元型（脱酸素）型ヘモグロビンのモル吸光係数が等しくなる等吸光波長であり、波長950nmは酸素結合型ヘモグロビンと還元型ヘモグロビンのモル吸光係数の差が大きい波長である。

【0043】

2 個の発光ダイオード 33, 34 は時分割的に発光し、発光ダイオード 33, 34 から発生された光は光照射用光ファイバー 31 から被検者の指に照射される。指に照射された光は、指の皮膚で反射し、受光用光ファイバー 32 に入射してフォトダイオード 35 によって検出される。指に照射された光が指の皮膚で反射されるとき、一部の光は皮膚を通して組織内部に侵入し、毛細血管を流れる血液中のヘモグロビンによる吸収を受ける。フォトダイオード 35 による測定データは反射率 R であり、吸光度は近似的に $\log(1/R)$ で計算される。波長 810 nm と波長 950 nm の光について各々照射を行い、各々につき R を測定し、かつ $\log(1/R)$ を求めることにより、波長 810 nm の吸光度 A_1 と波長 950 nm の吸光度 A_2 が測定される。

【0044】

還元型ヘモグロビン濃度を $[Hb]$ 、酸素結合型ヘモグロビン濃度を $[HbO_2]$ とすると、吸光度 A_1 および吸光度 A_2 は次式で表される。

【0045】

【数 2】

$$\begin{aligned} A_1 &= a \times ([Hb] \times A_{Hb}(810nm) + [HbO_2] \times A_{HbO_2}(810nm)) \\ &= a \times ([Hb] + [HbO_2]) \times A_{HbO_2}(810nm) \\ A_2 &= a \times ([Hb] \times A_{Hb}(950nm) + [HbO_2] \times A_{HbO_2}(950nm)) \\ &= a \times ([Hb] + [HbO_2]) \times \left(\left(1 - \frac{[HbO_2]}{[Hb] + [HbO_2]} \right) \times A_{Hb}(950nm) + \frac{[HbO_2]}{[Hb] + [HbO_2]} \times A_{HbO_2}(950nm) \right) \end{aligned}$$

【0046】

$A_{Hb}(810nm)$ と $A_{Hb}(950nm)$ 、 $A_{HbO_2}(810nm)$ と $A_{HbO_2}(950nm)$ はそれぞれ還元型ヘモグロビン、酸素結合型ヘモグロビンのモル吸光係数であり各波長で既知である。 a は比例係数である。ヘモグロビン濃度 $[Hb] + [HbO_2]$ 、ヘモグロビン酸素飽和度 $[HbO_2]/([Hb] + [HbO_2])$ は上式から次のように求められる。

【0047】

【数 3】

$$\begin{aligned} [Hb] + [HbO_2] &= \frac{A_1}{a \times A_{HbO_2}(810nm)} \\ \frac{[HbO_2]}{[Hb] + [HbO_2]} &= \frac{A_2 \times A_{HbO_2}(810nm) - A_1 \times A_{Hb}(950nm)}{A_1 \times (A_{HbO_2}(950nm) - A_{Hb}(950nm))} \end{aligned}$$

【0048】

なお、ここでは 2 波長による吸光度測定によってヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度を測定する例について説明したが、3 波長以上で吸光度を測定することによって、妨害成分の影響を低減し測定精度を高めることも可能である。

【0049】

図 8 は、装置内におけるデータ処理の流れを示す概念図である。本例の装置には、サーミスタ 23, サーミスタ 24, 焦電検出器 27, サーミスタ 28、フォトダイオード 35 からなる 5 個のセンサがある。フォトダイオード 35 では波長 810 nm の吸光度と波長 950 nm の吸光度を測定するため、装置には 6 種類の測定値が入力されることになる。

【0050】

5 種類のアナログ信号は、それぞれ $A_1 \sim A_5$ の増幅器を経由して、 $AD1 \sim AD5$ のアナログ・デジタル変換器によってデジタル変換される。デジタル変換された値からパラメータ x_i ($i=1, 2, 3, 4, 5$) が計算される。 x_i を具体的に表記すると以下のとおりとなる。 $(a_1 \sim a_5$ は比例係数)

【0051】

【数 4】

熱輻射に比例したパラメータ

$$x_1 = a_1 \times (T_3)^4$$

熱対流に比例したパラメータ

$$x_2 = a_2 \times (T_4 - T_3)$$

ヘモグロビン濃度に比例したパラメータ

$$x_3 = a_3 \times \left(\frac{A_1}{a \times A_{HbO_2}(810nm)} \right)$$

ヘモグロビン飽和度に比例したパラメータ

$$x_4 = a_4 \times \left(\frac{A_2 \times A_{HbO_2}(810nm) - A_1 \times A_{Hb}(950nm)}{A_1 \times (A_{HbO_2}(950nm) - A_{Hb}(950nm))} \right)$$

血流量に比例したパラメータ

$$x_5 = a_5 \times \left(\frac{1}{t_{CONT} \times (S_1 - S_2)} \right)$$

【0052】

続いて、実際の多数の健常者および糖尿病患者のデータから得られたパラメータ x_i の平均値と標準偏差から正規化パラメータを算出する。各パラメータ x_i から正規化パラメータ X_i ($i=1, 2, 3, 4, 5$) を次の式で計算する。

【0053】

【数 5】

$$X_i = \frac{x_i - \bar{x}_i}{SD(x_i)}$$

x_i : パラメータ

\bar{x}_i : パラメータの平均値

$SD(x_i)$: パラメータの標準偏差

【0054】

前述の5つの正規化パラメータをもって、最終的な表示を行うためのグルコース濃度への変換計算が行われる。処理計算に必要なプログラムは、装置に組み込まれたマイクロプロセッサに内蔵されたROMに記憶されている。また、処理計算に必要なメモリー領域は、同様に装置に組み込まれているRAMに確保される。計算処理された結果は、液晶表示部に表示される。

【0055】

ROMには処理計算に必要なプログラム構成要素として、特にグルコース濃度Cを求めるための関数が入っている。この関数は以下のように定められたものである。まず、Cは以下の式(1)で表現される。 a_i ($i=0, 1, 2, 3, 4, 5$) は、複数の測定データから前もって決定されている。 a_i を求める手順は以下のとおり。

- (1) 正規化パラメータとグルコース濃度Cの関係を示す重回帰式を作成する。
- (2) 最小二乗法によって得られた式から正規化パラメータに関する正規方程式(連立方程式)を求める。
- (3) 正規方程式から係数 a_i ($i=0, 1, 2, 3, 4, 5$) の値を求め、重回帰式に代入する。

【0056】

初めに、グルコース濃度Cと正規化パラメータ X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 の関係を
示す次の回帰式(1)を作る。

【0057】

【数6】

$$C = f(X_1, X_2, X_3, X_4, X_5) \\ = a_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + a_3 X_3 + a_4 X_4 + a_5 X_5 \quad \dots\dots(1)$$

【0058】

続いて、酵素電極法によるグルコース濃度測定値 C_i との誤差が最小になるような重回
帰式を求めるため、最小二乗法を用いる。残差の二乗和をDとすると、Dは次式(2)で表
される。

【0059】

【数7】

$$D = \sum_{i=1}^n d_i^2 \\ = \sum_{i=1}^n (C_i - f(X_{i1}, X_{i2}, X_{i3}, X_{i4}, X_{i5}))^2 \\ = \sum_{i=1}^n \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\}^2 \quad \dots\dots(2)$$

【0060】

残差の二乗和Dが最小になるのは、式(2)を a_0, a_2, \dots, a_5 で偏微分してゼロと
なるときなので、次式が得られる。

【0061】

【数8】

$$\frac{\partial D}{\partial a_0} = -2 \sum_{i=1}^n \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_1} = -2 \sum_{i=1}^n X_{i1} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_2} = -2 \sum_{i=1}^n X_{i2} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_3} = -2 \sum_{i=1}^n X_{i3} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_4} = -2 \sum_{i=1}^n X_{i4} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \\ \frac{\partial D}{\partial a_5} = -2 \sum_{i=1}^n X_{i5} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3} + a_4 X_{i4} + a_5 X_{i5})\} = 0 \quad \dots\dots(3)$$

【0062】

C、 $X_1 \sim X_5$ の平均値を $C_{mean}, X_{1mean} \sim X_{5mean}$ とすると $X_{imean} = 0$ ($i = 1 \sim 5$)であるので、式(1)から式(4)が得られる。

【0063】

【数 9】

$$a_0 = C_{mean} - a_1 X_{1mean} - a_2 X_{2mean} - a_3 X_{3mean} - a_4 X_{4mean} - a_5 X_{5mean} \\ = C_{mean} \quad \dots\dots(4)$$

【0064】

また、正規化パラメータ間の変動・共変動は、式(5)で表され、正規化パラメータ X_i ($i = 1 \sim 5$) と C との共変動は式(6)で表される。

【0065】

【数 10】

$$S_{ij} = \sum_{k=1}^n (X_{ki} - X_{imean})(X_{kj} - X_{jmean}) = \sum_{k=1}^n X_{ki} X_{kj} \quad (i, j = 1, 2, \dots, 5) \quad \dots\dots(5)$$

$$S_{iC} = \sum_{k=1}^n (X_{ki} - X_{imean})(C_k - C_{mean}) = \sum_{k=1}^n X_{ki} (C_k - C_{mean}) \quad (i = 1, 2, \dots, 5) \quad \dots\dots(6)$$

【0066】

式(4)(5)(6)を式(3)に代入して整理すると、連立方程式(正規方程式)(7)が得られ、これを解くことで $a_1 \sim a_5$ が求まる。

【0067】

【数 11】

$$a_1 S_{11} + a_2 S_{12} + a_3 S_{13} + a_4 S_{14} + a_5 S_{15} = S_{1C} \\ a_1 S_{21} + a_2 S_{22} + a_3 S_{23} + a_4 S_{24} + a_5 S_{25} = S_{2C} \\ a_1 S_{31} + a_2 S_{32} + a_3 S_{33} + a_4 S_{34} + a_5 S_{35} = S_{3C} \\ a_1 S_{41} + a_2 S_{42} + a_3 S_{43} + a_4 S_{44} + a_5 S_{45} = S_{4C} \\ a_1 S_{51} + a_2 S_{52} + a_3 S_{53} + a_4 S_{54} + a_5 S_{55} = S_{5C} \quad \dots\dots(7)$$

【0068】

定数項 a_0 は、式(4)を用いて求める。以上で求めた a_i ($i=0, 1, 2, 3, 4, 5$) は装置製造時に ROM に格納されている。装置による実際の測定では、測定値から求めた正規化パラメータ $X_1 \sim X_5$ を回帰式(1)に代入することで、グルコース濃度 C が算出される。

【0069】

以下にグルコース濃度の算出過程の具体例を示す。予め健常者および糖尿病患者に対して測定した多数のデータから回帰式(1)の係数が決められており、マイクロプロセッサの ROM には下記のグルコース濃度の算出式が格納されている。

【0070】

【数 12】

$$C = 99.4 + 18.3 \times X_1 - 20.2 \times X_2 - 23.7 \times X_3 - 22.0 \times X_4 - 25.9 \times X_5$$

【0071】

$X_1 \sim X_5$ はパラメータ $x_1 \sim x_5$ を正規化したものである。パラメータの分布が正規分布であると仮定すると、正規化パラメータの95%は-2から+2の間の値をとる。

【0072】

健常者の測定値の1例として、正規化パラメータ $X_1 = -0.06$ 、 $X_2 = +0.04$ 、 $X_3 = +0.05$ 、 $X_4 = -0.12$ 、 $X_5 = +0.10$ を上記の式に代入すると $C = 96\text{mg/dl}$ となる。また、糖尿病患者の測定値の1例として、正規化パラメータ $X_1 = +1.15$ 、 $X_2 = -1.02$ 、 $X_3 = -0.83$ 、 $X_4 = -0.91$ 、 $X_5 = -1.24$ を上記の式に代入すると $C = 213\text{mg/dl}$ となる。

【0073】

従来の測定方法である、採血によって得た血液を試薬と反応させ、この反応によって発生した電子量を測定して血糖値を測定する酵素電極法による測定結果と本発明の1実施例による測定結果について以下に述べる。健常者の測定値の1例として、酵素電極法によるグルコース濃度が89mg/dlのとき、同時刻に本法による測定から得た正規化パラメータ $X_1 = -0.06$ 、 $X_2 = +0.04$ 、 $X_3 = +0.05$ 、 $X_4 = -0.12$ 、 $X_5 = +0.10$ を上記の式に代入すると $C = 96\text{mg/dl}$ となる。また、糖尿病患者の測定値の例として、酵素電極法によるグルコース濃度が238mg/dlのとき、同時刻に本法による測定から得た正規化パラメータ $X_1 = +1.15$ 、 $X_2 = -1.02$ 、 $X_3 = -0.83$ 、 $X_4 = -0.91$ 、 $X_5 = -1.24$ を上記の式に代入すると $C = 213\text{mg/dl}$ となる。上記の結果より、本発明による方法によって、高精度でグルコース濃度を求められることが確認された。

【0074】

図9は、縦軸を本法によるグルコース濃度の算出値、横軸を酵素電極法によるグルコース濃度の測定値として、複数の患者に対してそれぞれの測定値をプロットした図である。本法の様に酸素供給量・血流量を測定することで良好な相関が得られる（相関係数 = 0.9324）。

【0075】

以上説明した実施例では、血中ヘモグロビン濃度及び血中ヘモグロビン酸素飽和度に關するパラメータは、血液中のヘモグロビンを分光学的に測定することにより求めた。ところで、ヘモグロビン濃度は、貧血、出血及び赤血球増加症などの症状が無い人であれば安定していること、また、ヘモグロビン濃度は男性で13～18g/dL、女性で12～17g/dLが正常値であり、ヘモグロビン濃度の正常値からの変化幅の範囲は5～6%であること、前述の血糖値算出式で血流量に関する項の重みが他の項より小さいことから、定数として扱っても測定精度を大きく損なうことがない。同様に、ヘモグロビン酸素飽和度についても、大気圧下で空気呼吸を行い、安静にし、リラックスした状態であれば97～98%で安定していることから、定数として扱うことが可能である。よってヘモグロビン濃度及びヘモグロビン酸素飽和度は定数として扱うことができ、酸素供給量はヘモグロビン濃度定数と、ヘモグロビン酸素飽和度定数と、血流量との積から求めることができる。

【0076】

ヘモグロビン濃度及びヘモグロビン酸素飽和度を定数として扱うことにより、血糖値測定に用いるセンサ構成について、光学センサ等を外して簡単化することができる。また光学的測定の時間及び光学的測定結果処理の時間を略することにより、血糖値測定一連の迅速化を図ることができる。

【0077】

なお、ヘモグロビン酸素飽和度については特に安静時に安定した値となることから、ヘモグロビン濃度及びヘモグロビン酸素飽和度を定数として扱えば、特に安静時の血糖値測定において測定精度を高め、かつ血糖値測定一連の迅速化を図ることができる。ここで、安静時とは、椅子に座ったり体を横たえたりすることにより体を殆ど動かさない状態で、5分程度経過した時のことをいう。

【0078】

以下、血中ヘモグロビン濃度及び血中ヘモグロビン酸素飽和度を定数として扱う実施例について説明する。本実施例は、血中ヘモグロビン濃度及び血中ヘモグロビン酸素飽和度を定数として扱う点以外は、上記実施例と同様であるため、ここでは主として前述の実施例と異なる点について説明する。

【0079】

本実施例は、図4の説明図におけるヘモグロビン濃度とヘモグロビン酸素飽和度を測定することなく、定数として扱うものである。従って、本実施例の測定部は、図19に示すように、図7に示した前述の実施例の測定部から光源33、34、フォトダイオード35及び光ファイバー31、32を除去した構造とする。本実施例で使用するパラメータは熱輻射に比例したパラメータ x_1 、熱対流に比例したパラメータ x_2 、及び酸素供給量に比例したパラメータ x_3 （以下、酸素供給量に比例したパラメータを x_3 と表記する）であ

り、これらのパラメータから前述のようにして正規化パラメータを算出し、その3個の正規化パラメータ X_i ($i=1,2,3$) をもとにグルコース濃度を演算する。データ処理においては、前述の実施例では必要であった「光学計測データから正規化パラメータへの変換処理」(図8参照)を省略できる。

【0080】

図20は、本実施例による装置の機能ブロック図を示す図である。この装置はバッテリー41で駆動される。温度センサで構成されるセンサ部48で測定した信号は各々の信号に対応して設置されるアナログ・デジタル変換器55(アナログ・デジタル変換器AD1~AD4)へ入りデジタル信号へ変換される。マイクロプロセッサ55の周辺回路としては、アナログ・デジタル変換器AD1~AD4、液晶表示器13、RAM42があり、これらは各バスライン46を介してマイクロプロセッサ55からアクセスされる。また、押しボタン11a~11dはそれぞれマイクロプロセッサ55と接続されている。マイクロプロセッサ55はソフトウェアを格納するROMを内蔵している。またマイクロプロセッサ55は、ボタン11a~11dを押すことによって、外部からの指令を受けることができる。

【0081】

マイクロプロセッサ55に内蔵されたROM47は、処理計算に必要なプログラムを記憶する。すなわち、演算部の機能を有する。マイクロプロセッサ55はさらに、ヘモグロビン濃度の定数を格納するヘモグロビン濃度定数格納部50と、ヘモグロビン酸素飽和度の定数を格納するヘモグロビン酸素飽和度定数格納部49を内蔵している。計算プログラムは指の測定終了後、ヘモグロビン定数格納部50およびヘモグロビン酸素飽和度定数格納部49から最適定数を呼び出して計算する。また、処理計算に必要なメモリー領域は、同様に装置に組み込まれているRAM42に確保される。計算処理された結果は、液晶表示部に表示される。

【0082】

ROMには処理計算に必要なプログラム構成要素として、特にグルコース濃度Cを求めるための関数が入っている。この関数は以下のように定められたものである。まず、Cは以下の式(8)で表現される。 a_i ($i=0,1,2,3$) は、複数の測定データから前もって決定されている。 a_i を求める手順は以下のとおり。

- (1) 正規化パラメータとグルコース濃度Cの関係を示す重回帰式を作成する。
- (2) 最小二乗法によって得られた式から正規化パラメータに関する正規方程式(連立方程式)を求める。
- (3) 正規方程式から係数 a_i ($i=0,1,2,3$) の値を求め、重回帰式に代入する。

【0083】

初めに、グルコース濃度Cと正規化パラメータ X_1 , X_2 , X_3 の関係を示す次の回帰式(8)を作る。

【0084】

【数13】

$$\begin{aligned} C &= f(X_1, X_2, X_3) \\ &= a_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + a_3 X_3 \quad \dots\dots(8) \end{aligned}$$

【0085】

続いて、酵素電極法によるグルコース濃度測定値 C_i との誤差が最小になるような重回帰式を求めるため、最小二乗法を用いる。残差の二乗和をDとすると、Dは次式(9)で表される。

【0086】

【数 14】

$$\begin{aligned}
 D &= \sum_{i=1}^n d_i^2 \\
 &= \sum_{i=1}^n (C_i - f(X_{i1}, X_{i2}, X_{i3}))^2 \\
 &= \sum_{i=1}^n \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3})\}^2 \quad \dots\dots(9)
 \end{aligned}$$

【0087】

残差の二乗和Dが最小になるのは、式(9)を $a_0 \sim a_3$ で偏微分してゼロとなるときなので、次式が得られる。

【0088】

【数 15】

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial D}{\partial a_0} &= -2 \sum_{i=1}^n \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3})\} = 0 \\
 \frac{\partial D}{\partial a_1} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i1} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3})\} = 0 \\
 \frac{\partial D}{\partial a_2} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i2} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3})\} = 0 \\
 \frac{\partial D}{\partial a_3} &= -2 \sum_{i=1}^n X_{i3} \{C_i - (a_0 + a_1 X_{i1} + a_2 X_{i2} + a_3 X_{i3})\} = 0 \quad \dots\dots(10)
 \end{aligned}$$

【0089】

C、 $X_1 \sim X_3$ の平均値をそれぞれ C_{mean} 、 $X_{1mean} \sim X_{3mean}$ とすると $X_{imean} = 0$ ($i = 1 \sim 3$) であるので、式(8)から式(11)が得られる。

【0090】

【数 16】

$$\begin{aligned}
 a_0 &= C_{mean} - a_1 X_{1mean} - a_2 X_{2mean} - a_3 X_{3mean} \\
 &= C_{mean} \quad \dots\dots(11)
 \end{aligned}$$

【0091】

また、正規化パラメータ間の変動・共変動は、式(12)で表され、正規化パラメータ X_i ($i = 1 \sim 3$) と C との共変動は式(13)で表される。

【0092】

【数 17】

$$S_{ij} = \sum_{k=1}^n (X_{ki} - X_{imean})(X_{kj} - X_{jmean}) = \sum_{k=1}^n X_{ki} X_{kj} \quad (i, j = 1, 2, 3) \quad \dots\dots(12)$$

$$S_{iC} = \sum_{k=1}^n (X_{ki} - X_{imean})(C_k - C_{mean}) = \sum_{k=1}^n X_{ki} (C_k - C_{mean}) \quad (i = 1, 2, 3) \quad \dots\dots(13)$$

【0093】

式(11)(12)(13)を式(10)に代入して整理すると、連立方程式(正規方程式)(14)が得られ、これを解くことで $a_1 \sim a_3$ が求まる。

【0094】

【数 18】

$$\begin{aligned} a_1 S_{11} + a_2 S_{12} + a_3 S_{13} &= S_{1C} \\ a_1 S_{21} + a_2 S_{22} + a_3 S_{23} &= S_{2C} \\ a_1 S_{31} + a_2 S_{32} + a_3 S_{33} &= S_{3C} \quad \dots\dots(14) \end{aligned}$$

【0095】

定数項 a_0 は、式(11)を用いて求める。以上で求めた a_i ($i=0, 1, 2, 3$) は装置製造時に ROM に格納されている。装置による実際の測定では、測定値から求めた正規化パラメータ $X_1 \sim X_3$ を回帰式(8)に代入することで、グルコース濃度 C が算出される。

【0096】

以下にグルコース濃度の算出過程の具体例を示す。予め健常者および糖尿病患者に対して測定した多数のデータから回帰式(8)の係数が決められており、マイクロプロセッサの ROM には下記のグルコース濃度の算出式が格納されている。

【0097】

【数 19】

$$C = 101.7 + 25.8 \times X_1 - 23.2 \times X_2 - 12.9 \times X_3$$

【0098】

$X_1 \sim X_3$ はパラメータ $x_1 \sim x_3$ を正規化したものである。パラメータの分布が正規分布であると仮定すると、正規化パラメータの95%は-2から+2の間の値をとる。

【0099】

健常者の測定値の1例として、正規化パラメータ $X_1 = -0.06$ 、 $X_2 = +0.04$ 、 $X_3 = +0.10$ を上記の式に代入すると $C = 101\text{mg/dl}$ となる。また、糖尿病患者の測定値の1例として、正規化パラメータ $X_1 = +1.35$ 、 $X_2 = -1.22$ 、 $X_3 = -1.24$ を上記の式に代入すると $C = 181\text{mg/dl}$ となる。なお、上記の式ではヘモグロビン濃度を 15g/dL 、ヘモグロビン酸素飽和度を 97% として定数化した。

【0100】

従来の測定方法である、採血によって得た血液を試薬と反応させ、この反応によって発生した電子量を測定して血糖値を測定する酵素電極法による測定結果と本発明の1実施例による測定結果について以下に述べる。健常者の測定値の1例として、酵素電極法によるグルコース濃度が 93mg/dl のとき、同時刻に本法による測定から得た正規化パラメータ $X_1 = -0.06$ 、 $X_2 = +0.04$ 、 $X_3 = +0.10$ を上記の式に代入すると $C = 101\text{mg/dl}$ となる。また、糖尿病患者の測定値の例として、酵素電極法によるグルコース濃度が 208mg/dl のとき、同時刻に本法による測定から得た正規化パラメータ $X_1 = +1.35$ 、 $X_2 = -1.22$ 、 $X_3 = -1.24$ を上記の式に代入すると $C = 181\text{mg/dl}$ となる。この計算結果は約 13% の誤差を示しているが、一般に血糖測定のための装置は通常 $15 \sim 20\%$ の誤差は許容されるものとして扱われているため、このレベルの精度であれば十分な精度と考えられる。上記の結果より、本発明による方法によって、高精度でグルコース濃度を求められることが確認された。

【0101】

図21は、縦軸を本法によるグルコース濃度の算出値、横軸を酵素電極法によるグルコース濃度の測定値として、複数の患者に対してそれぞれの測定値をプロットした図である。本法の様に測定することで良好な相関が得られる(相関係数 $= 0.8932$)。

【図面の簡単な説明】

【0102】

【図1】体表面からブロックへの熱移動を説明するモデル図。

【図2】温度 T_1 および温度 T_2 の測定値の時間変化を示す図。

【図3】温度 T_3 の時間変化の測定例。

【図4】各種センサによる測定値と、それから導出されるパラメータとの関係を図示

した説明図。

【図 5】本発明による無侵襲血糖値測定装置の上面図。

【図 6】装置の操作手順を示す図。

【図 7】測定部の詳細図。

【図 8】装置内におけるデータ処理の流れを示す概念図。

【図 9】本発明によるグルコース濃度算出値および酵素電極法によるグルコース濃度測定値のプロット図。

【図 10】メニュー画面を示す図。

【図 11】液晶表示部の表示例を示す図。

【図 12】警告値設定部の動作フローを示す図。

【図 13】警告制御部の動作フローを示す図。

【図 14】警告制御部の動作フローを示す図。

【図 15】液晶表示部の表示例を示す図。

【図 16】履歴表示部の動作フローを示す図。

【図 17】履歴データの表示例を示す図。

【図 18】装置の機能ブロック図。

【図 19】測定部の他の例を示す詳細図。

【図 20】装置内におけるデータ保管場所を示す概念図。

【図 21】本発明によるグルコース濃度算出値と酵素電極法によるグルコース濃度測定値のプロット図。

【符号の説明】

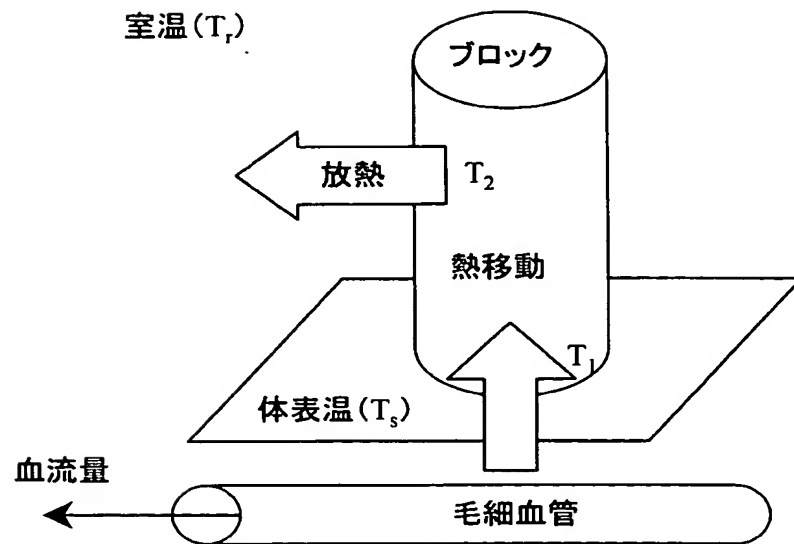
【0103】

11…操作部、12…測定部、13…表示部、15…指置き部、16…輻射温度センサ部の開口端、17…接触温度センサ部、18…光学センサ部、21…プレート、22…熱伝導部材、23…サーミスタ、24…サーミスタ、25…赤外線レンズ、26…赤外線透過窓、27…焦電検出器、28…サーミスタ、31, 32…光ファイバー、33, 34…光源、35…フォトダイオード

【書類名】図面

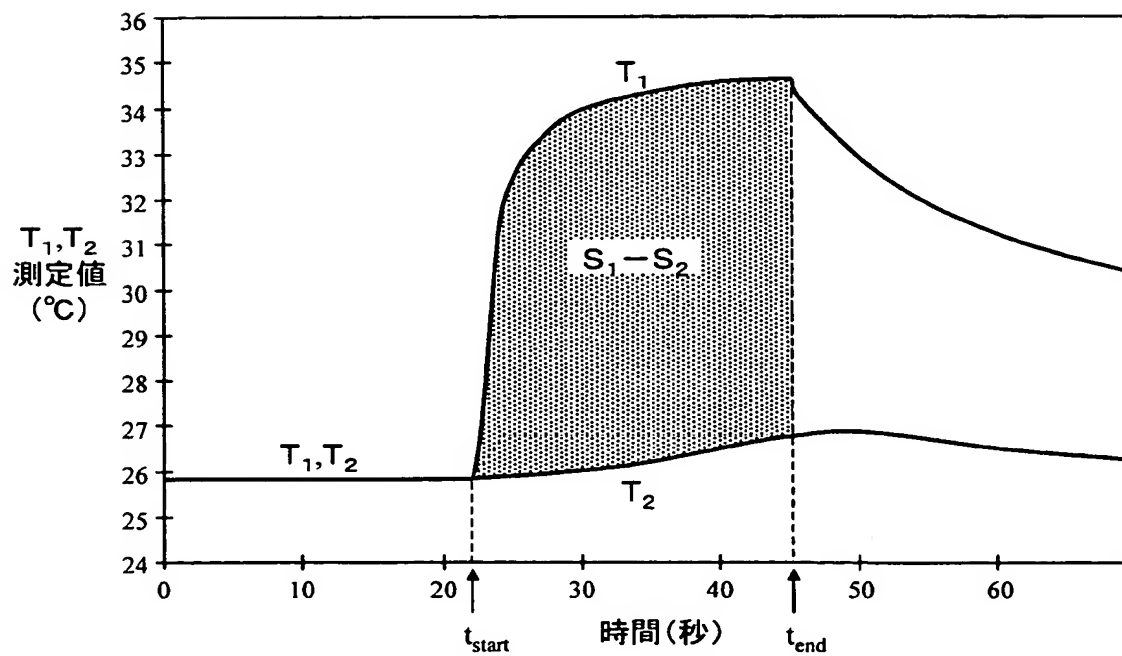
【図 1】

図 1



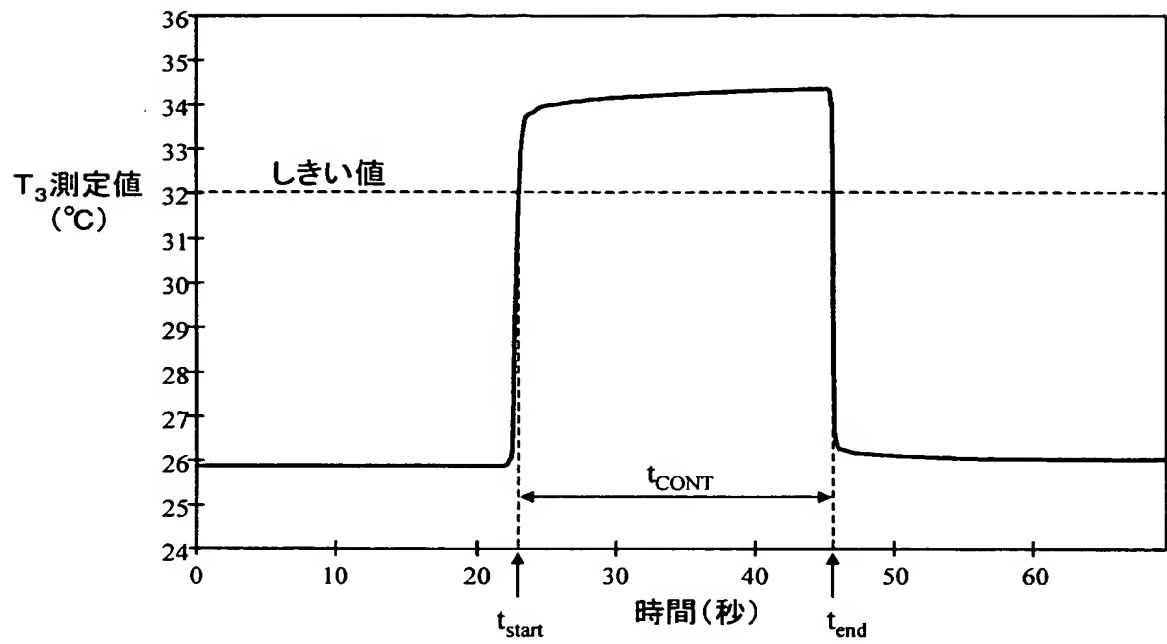
【図 2】

図 2



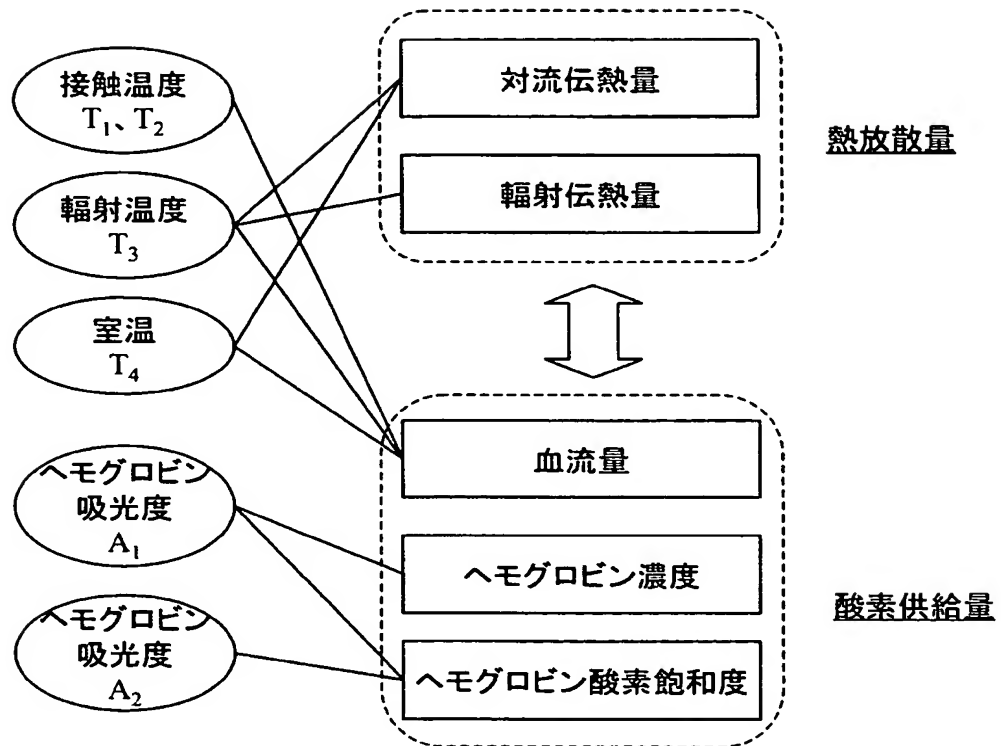
【図 3】

図 3



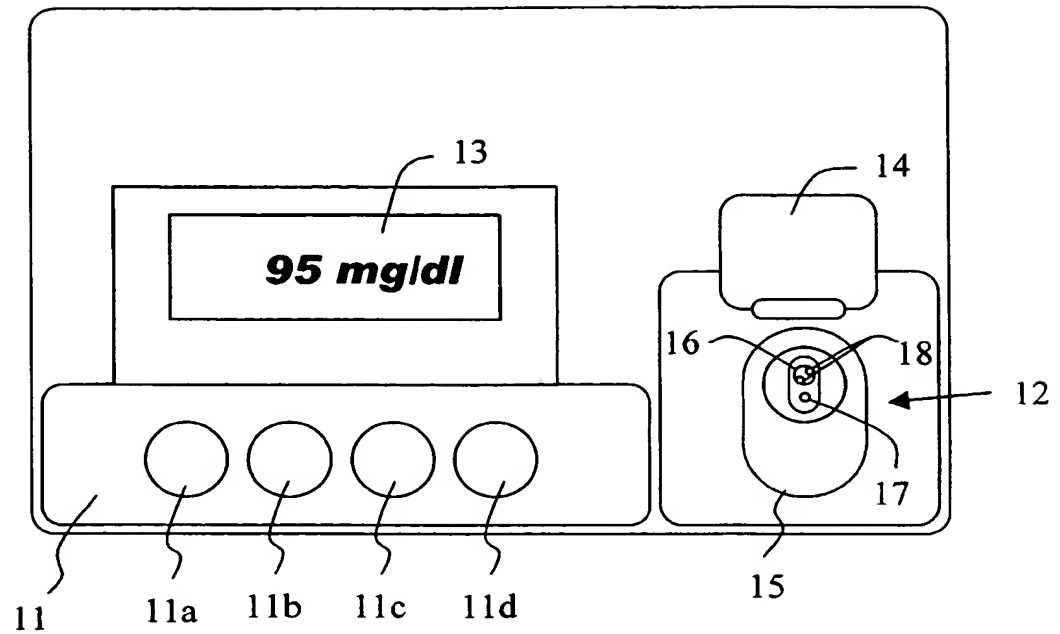
【図 4】

図 4



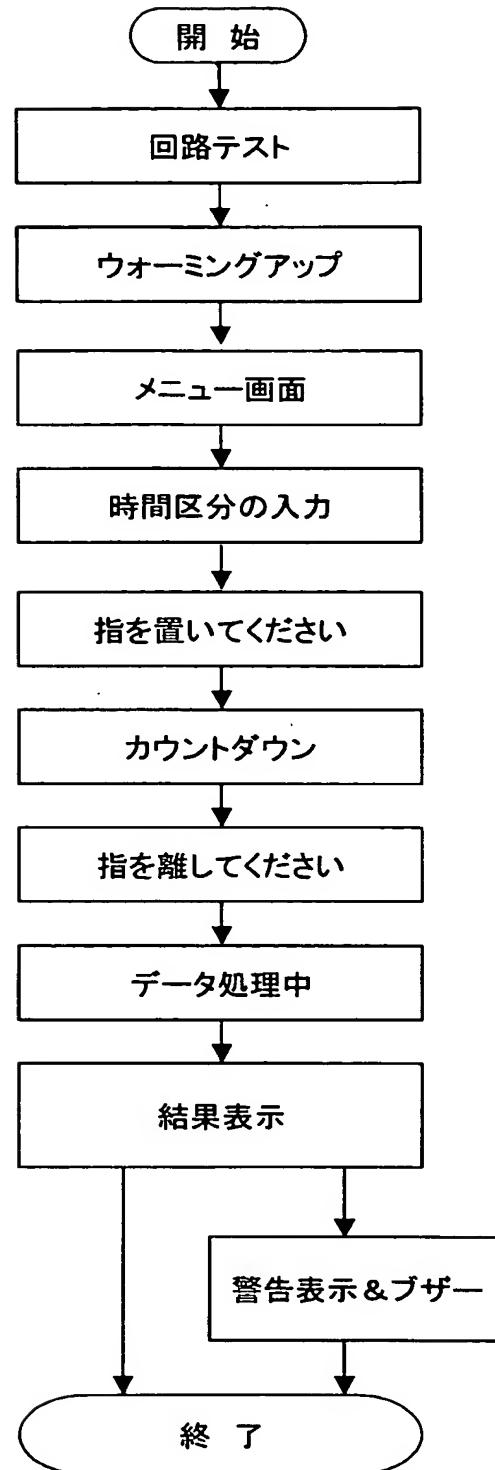
【図 5】

図 5



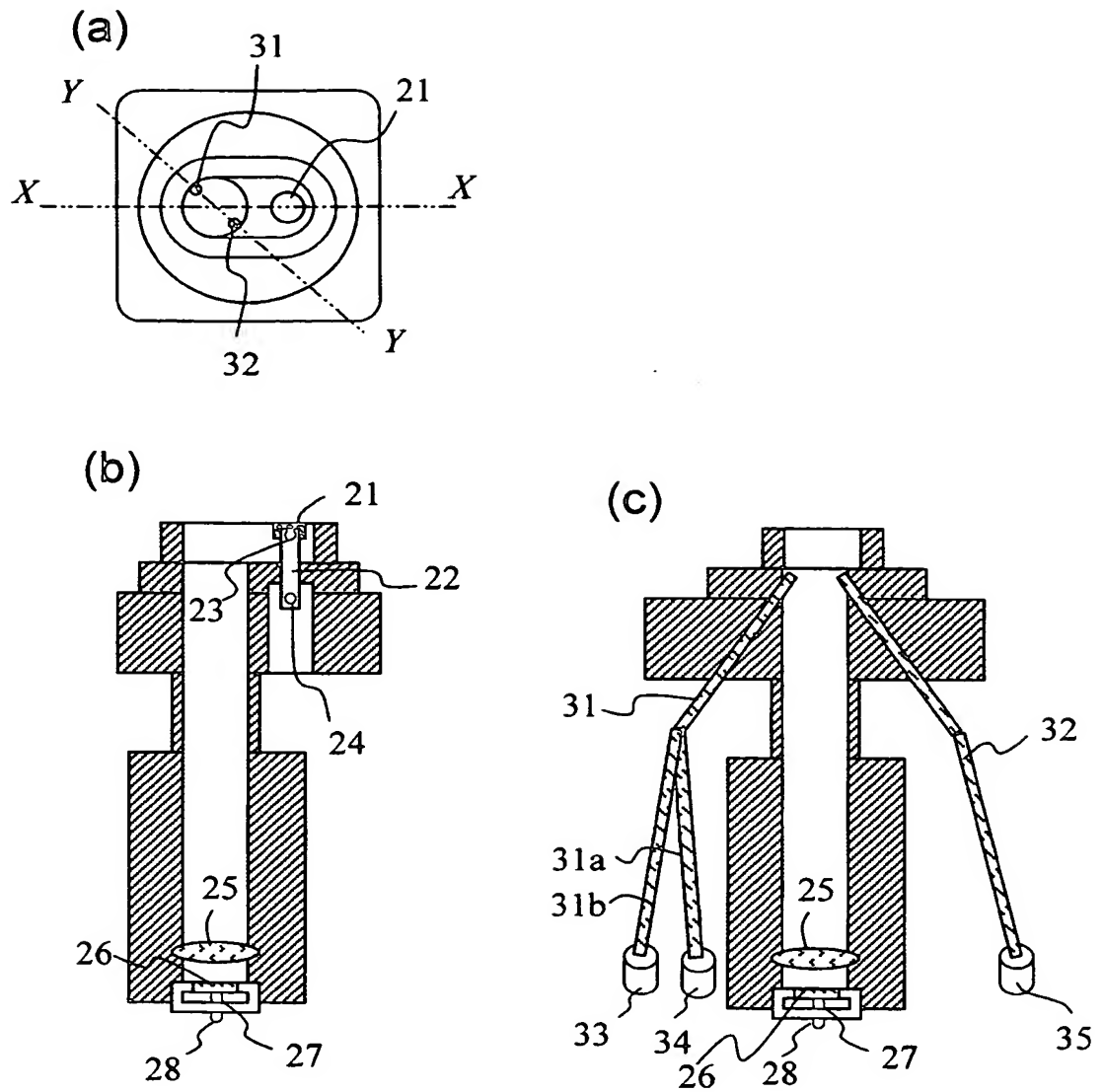
【図 6】

図 6



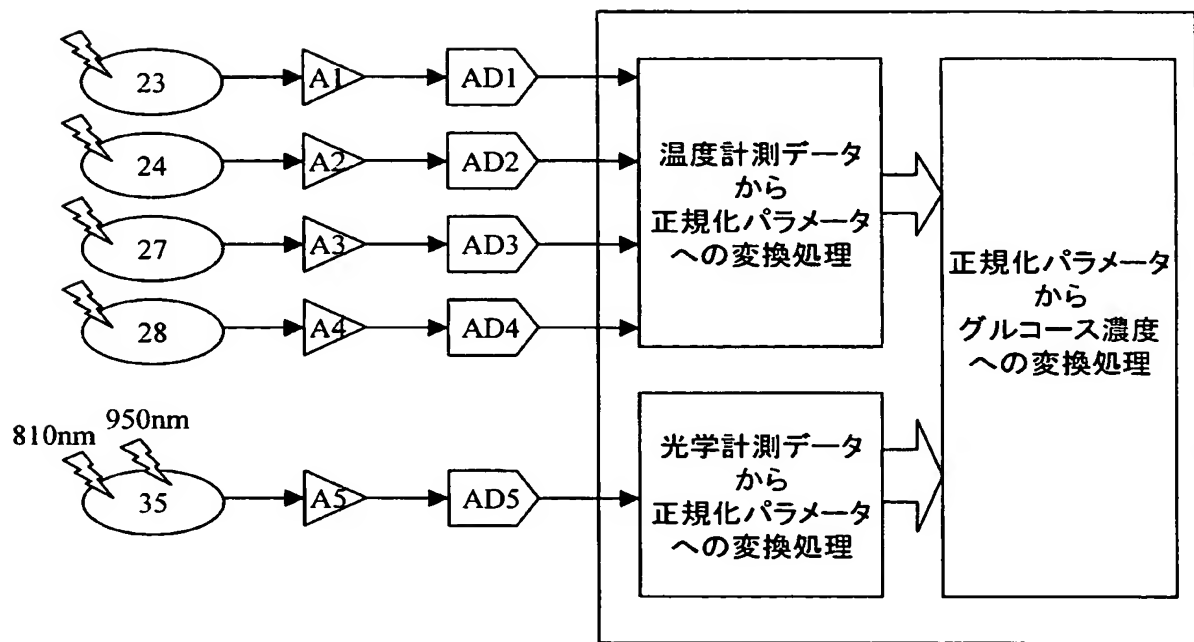
【図 7】

図 7



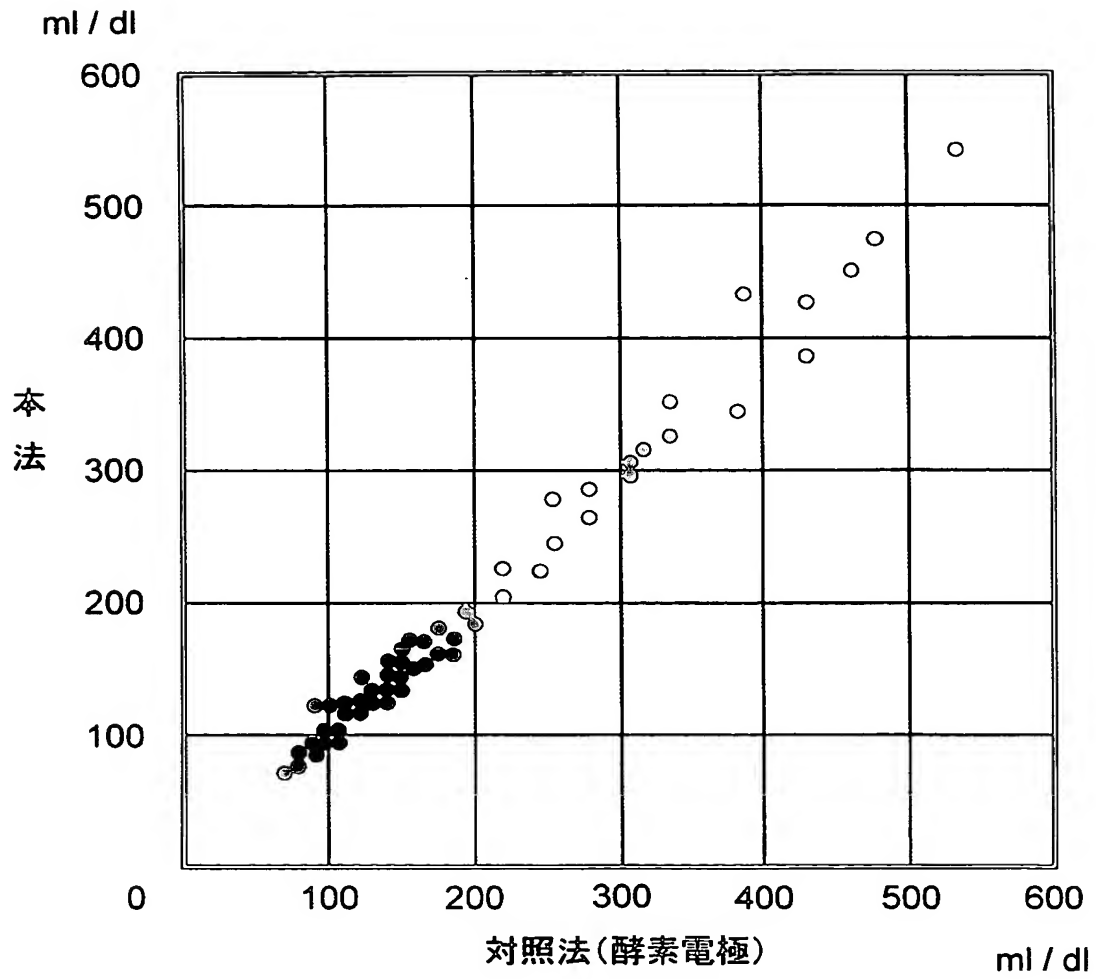
【図 8】

図 8



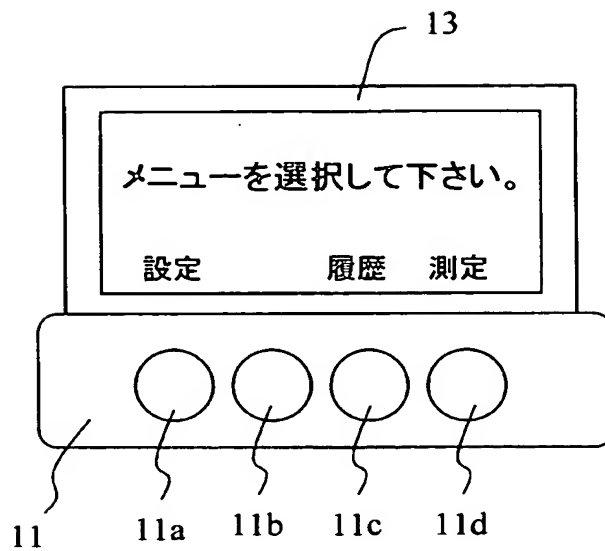
【図 9】

図 9



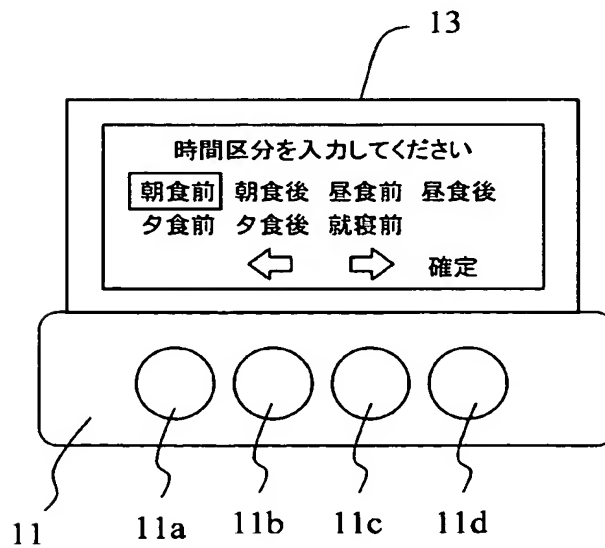
【図 10】

図 10



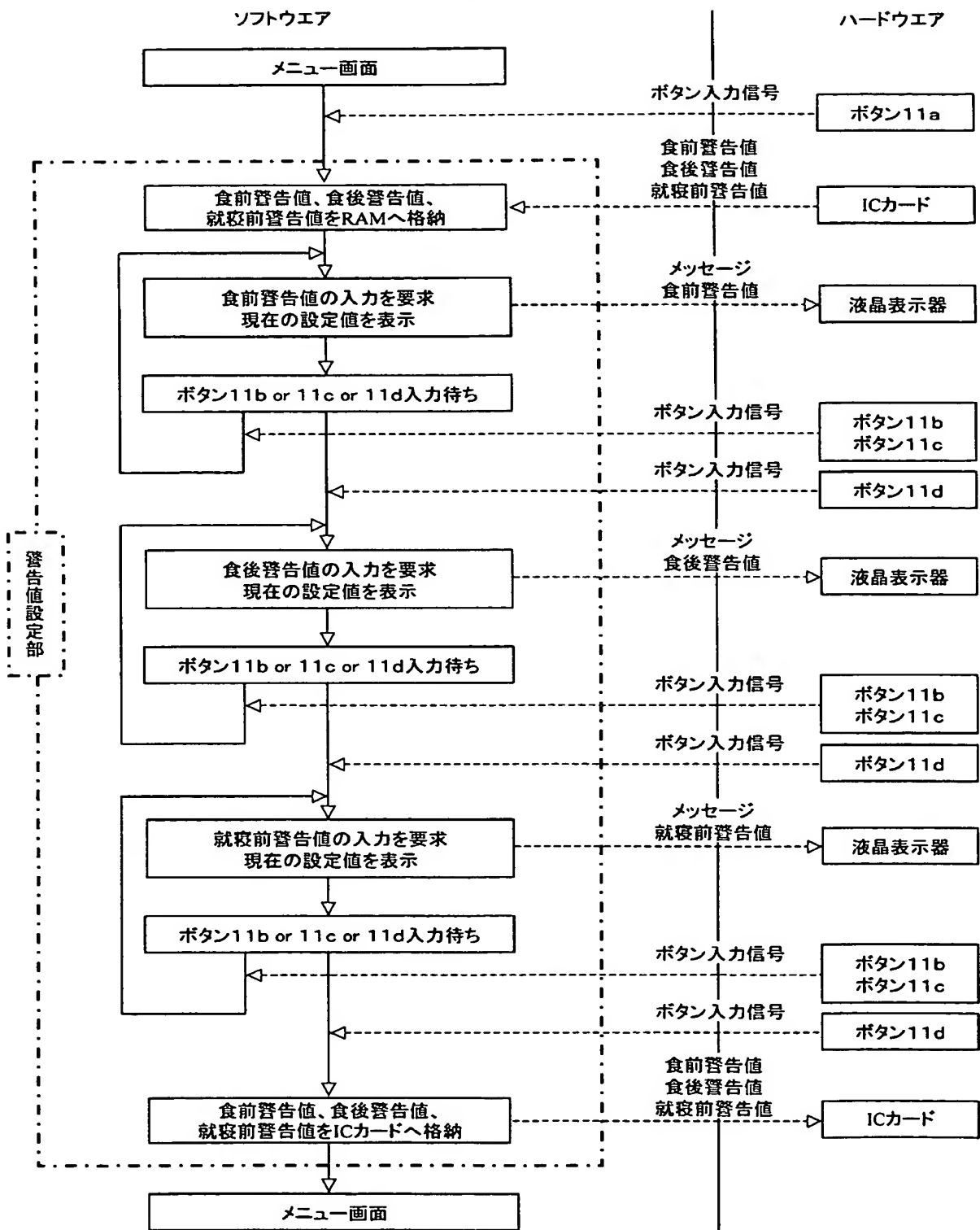
【図 11】

図 11



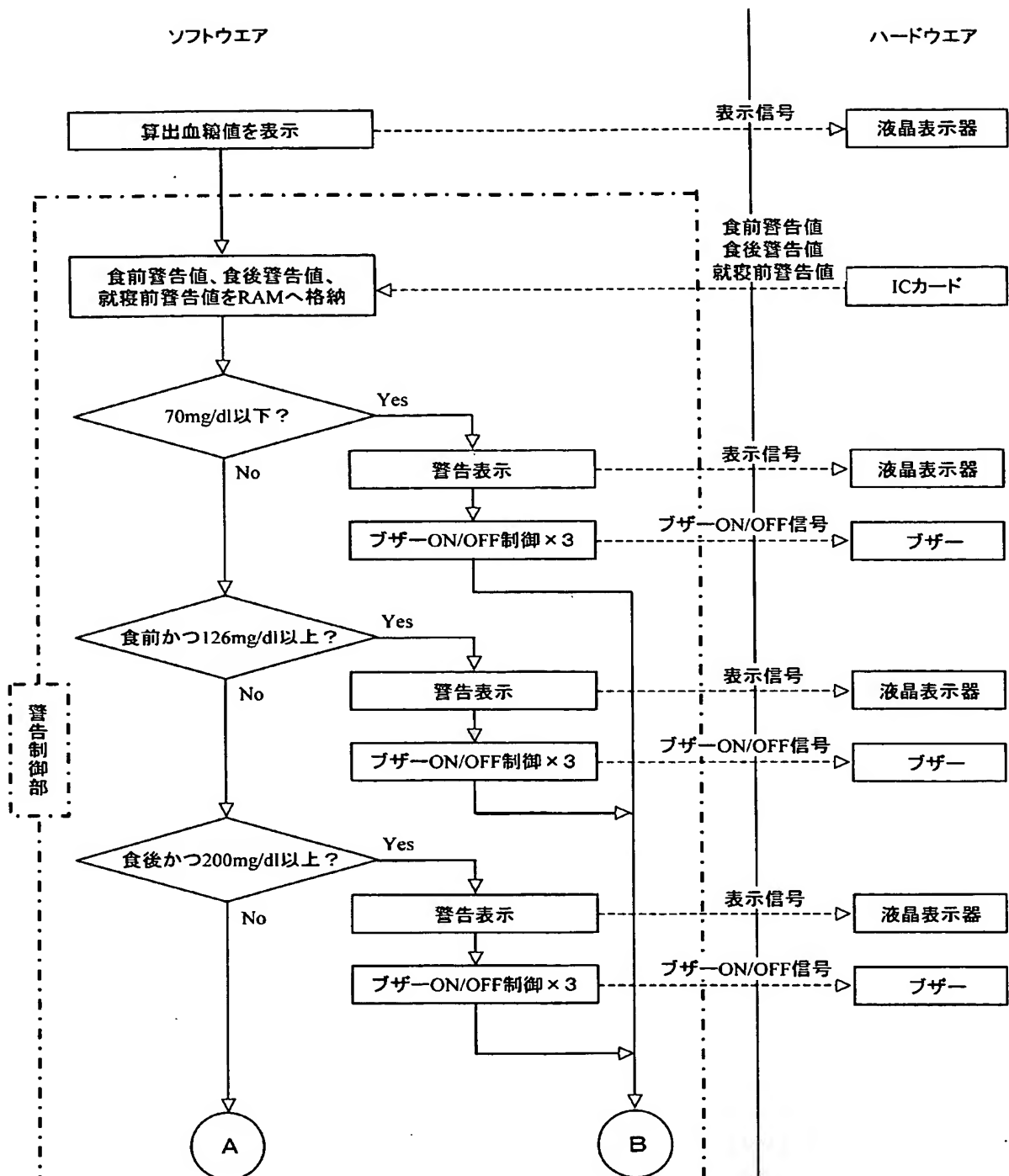
【図 12】

図 12



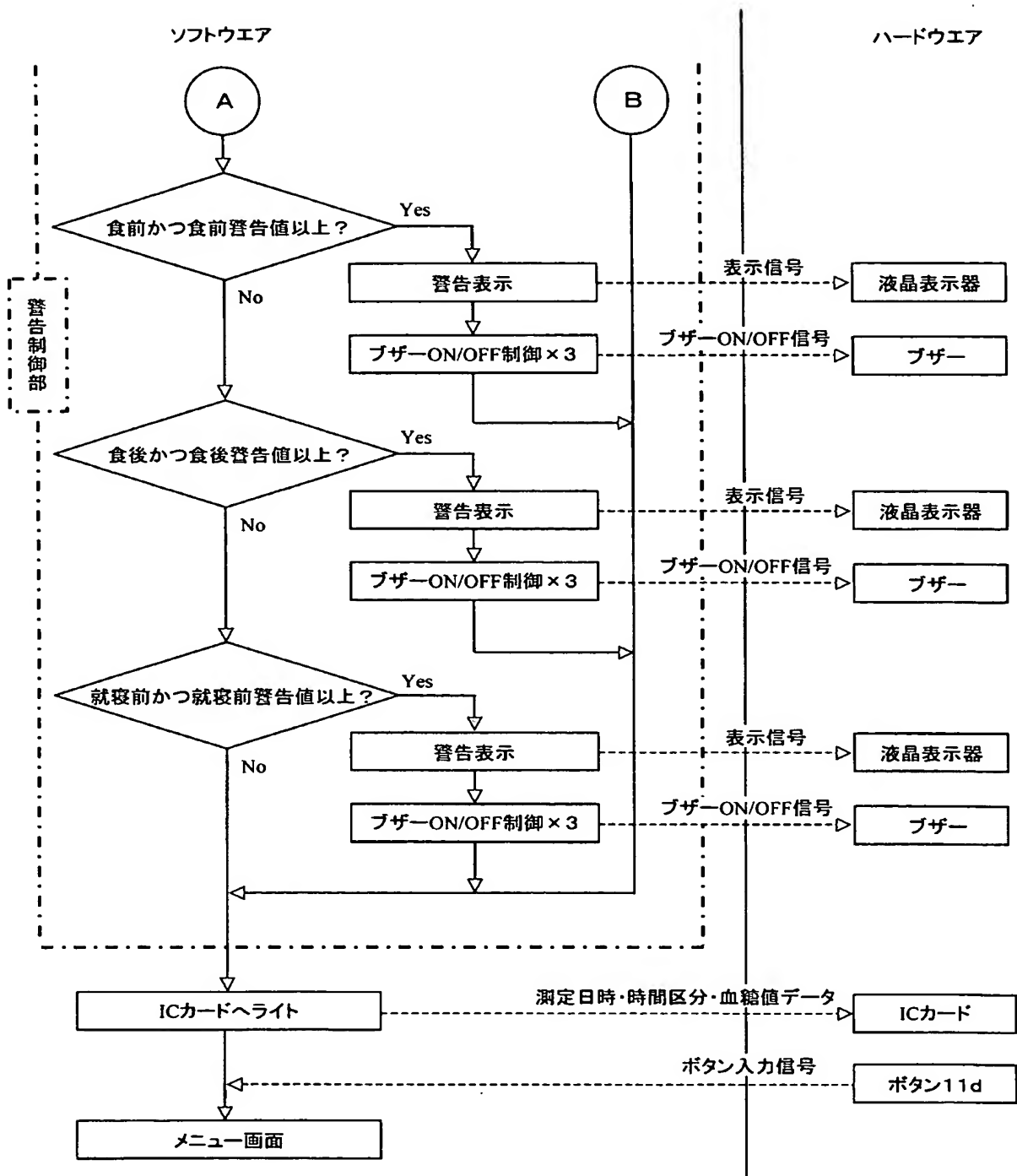
【図 13】

図 13



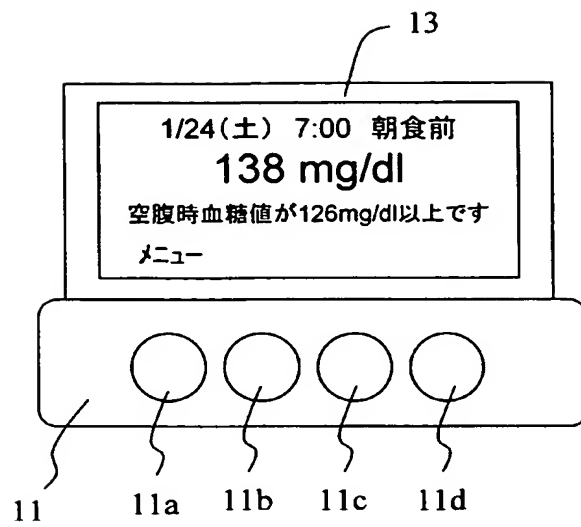
【図 14】

図 14



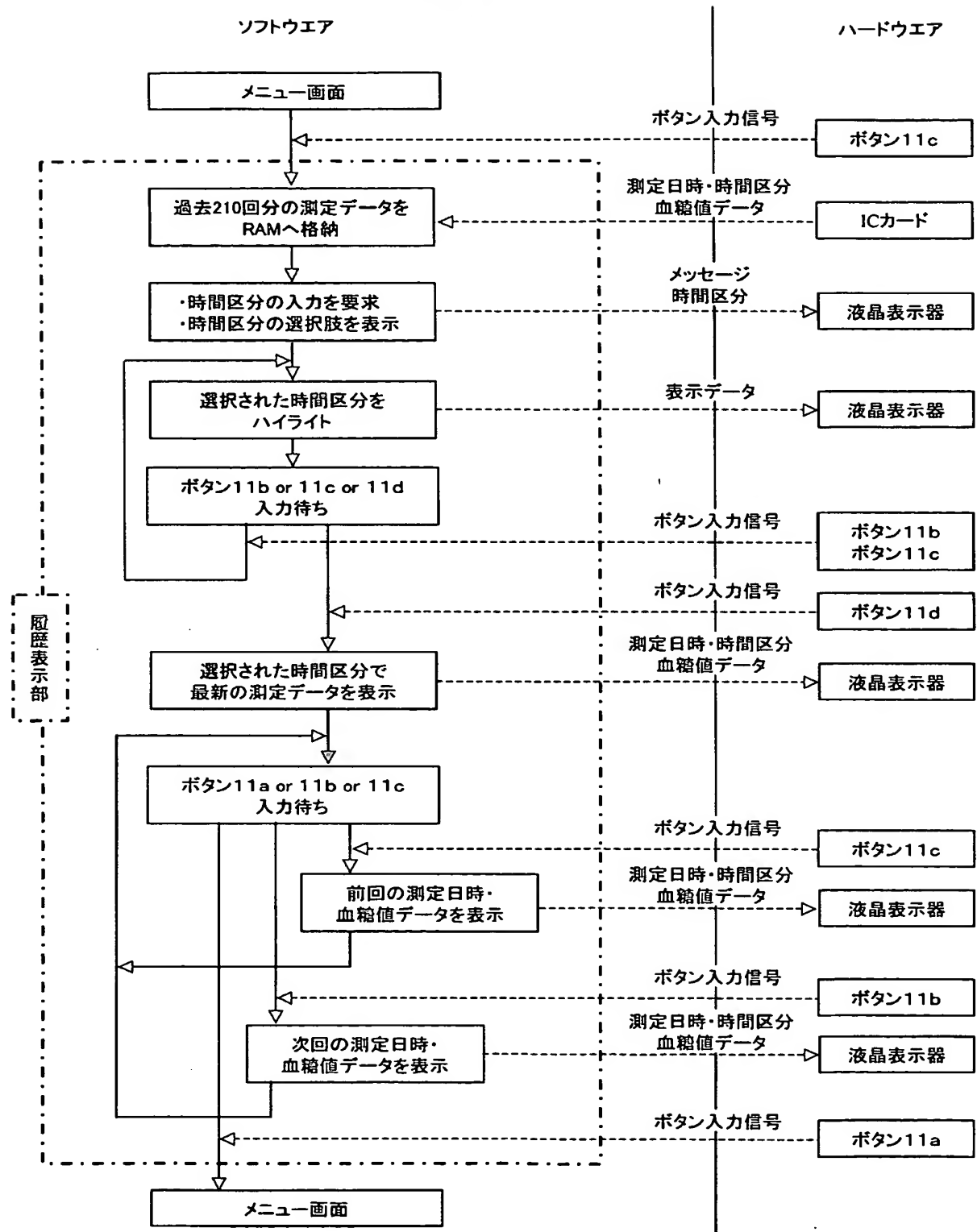
【図 15】

図 15



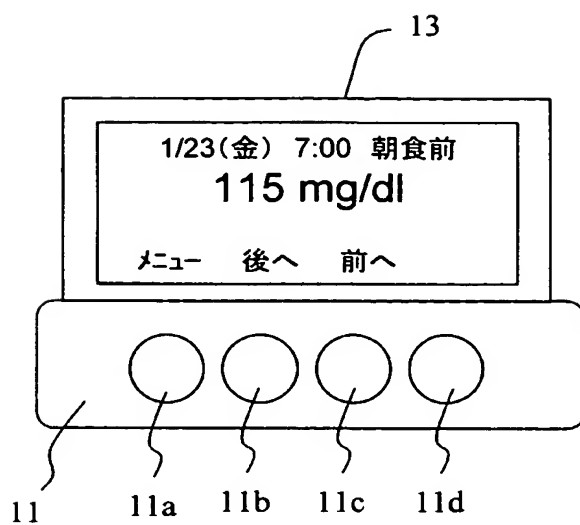
【図 16】

図 16



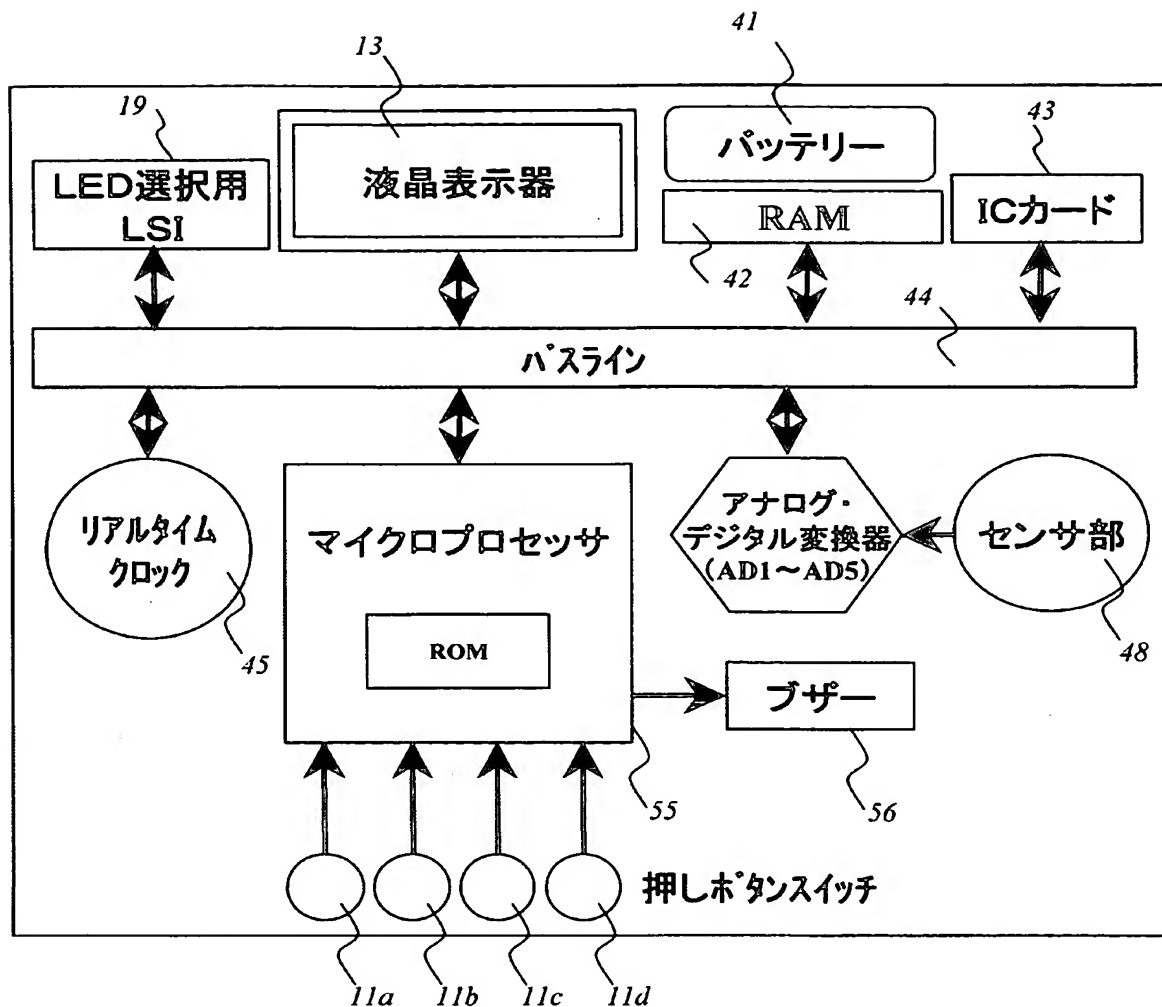
【図 17】

図 17



【図18】

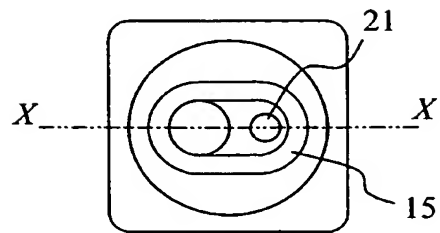
図18



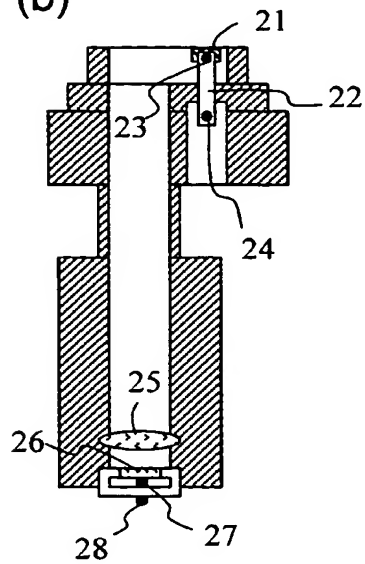
【図 19】

図 19

(a)

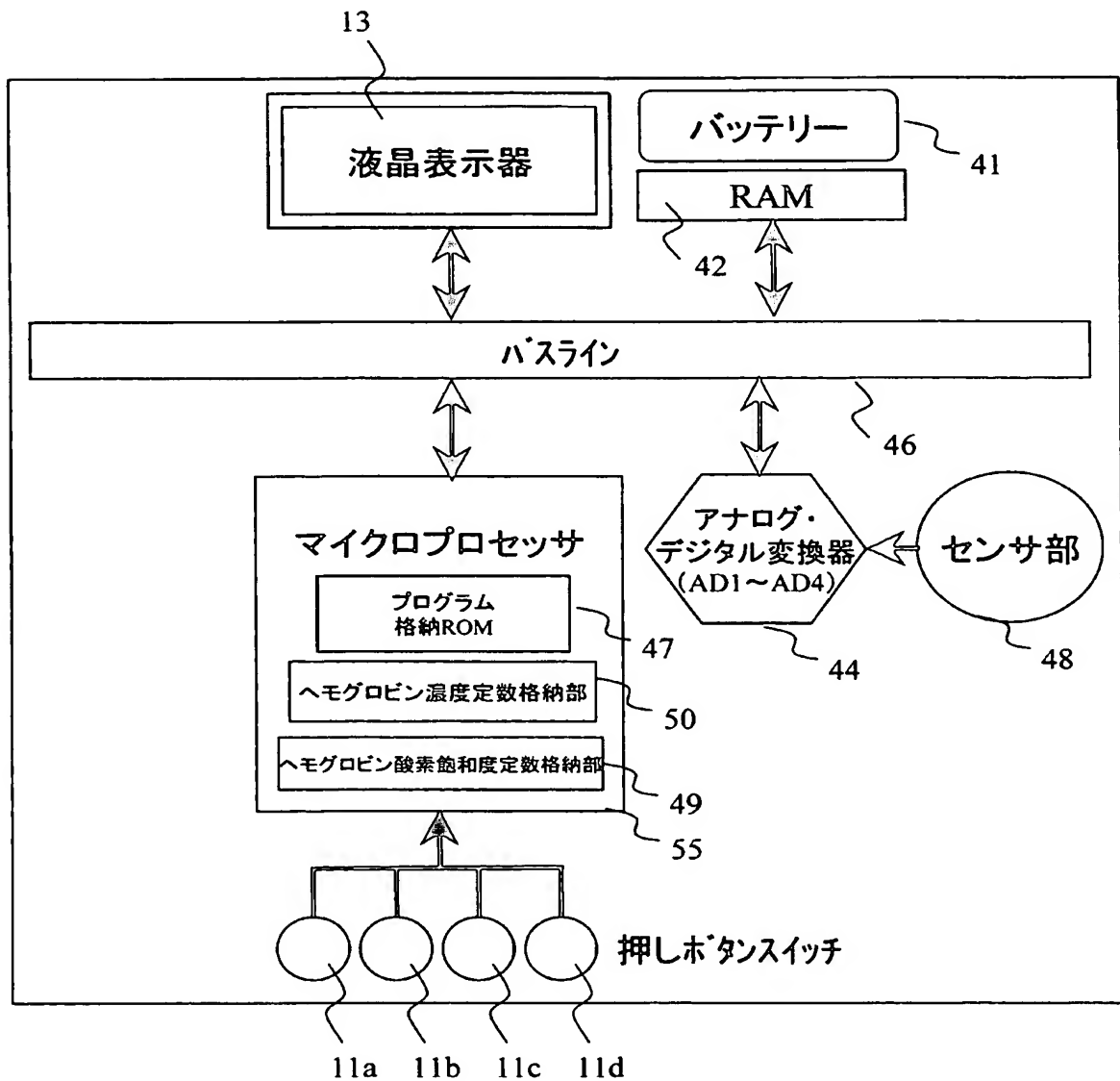


(b)



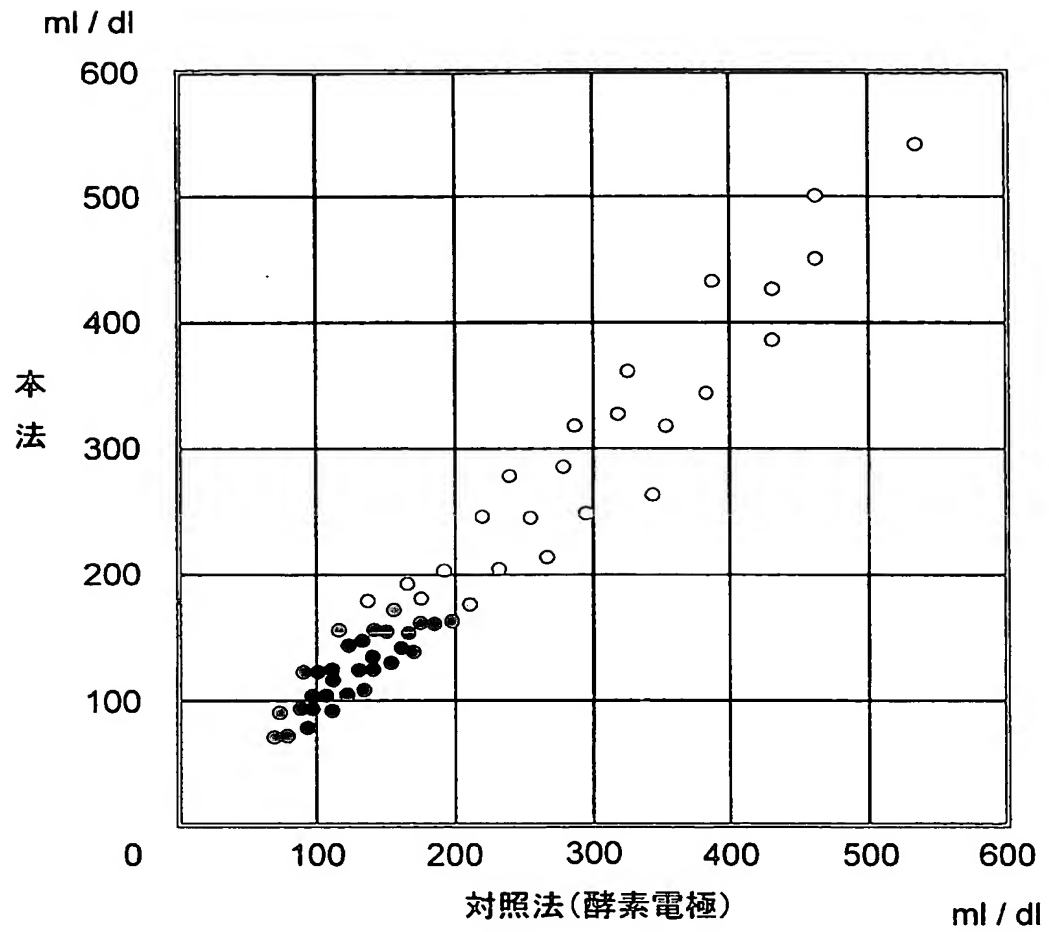
【図 20】

図 20



【図 21】

図 21



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 温度測定に基づいて無侵襲に血糖値測定を行う。

【解決手段】 温度測定方式による無侵襲血糖値測定値を血中酸素飽和度と血流量で補正することにより測定データの安定化を図る。測定された血糖値が警告値より大きい場合に警告を表示する。

【選択図】 図 15

特願 2 0 0 4 - 0 5 2 0 7 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 5 1 0 8]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 3 1 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区神田駿河台 4 丁目 6 番地

氏 名

株式会社日立製作所